

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Enalapril
Herzinsuffizienz, < 18 Jahre**

Berlin, den 24. Juni 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Enalapril (Herzinsuffizienz, < 18 Jahre) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1794,
Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche

Auftrag: A24-25, Version 1.0, Stand: 28.05.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7521/2024-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enalapril_D-1029.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1029:

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

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung.....	7
Endpunkte.....	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	8
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Bei der chronischen Herzinsuffizienz kann der Blut- und Sauerstoffbedarf des Körpers durch die eingeschränkte Herzfunktion nicht gedeckt werden. Ursache der Herzinsuffizienz bei Kindern sind angeborene Herzfehler sowie funktionelle (Arrhythmien) oder muskuläre (Kardiomyopathien, Myokarditis) Anomalien. Die Symptome der Herzinsuffizienz unterscheiden sich bei Kindern altersspezifisch von Erwachsenen. Bei Kindern wird für die Einteilung des Schweregrads der Herzinsuffizienz die Klassifikation nach Ross genutzt.

Arzneimittel

Enalapril ist als Schmelztablette seit dem 15.11.2023 zugelassen zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern. Enalapril hemmt das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) und damit die Umwandlung von Angiotensin I in das biologisch aktive Angiotensin II. Dies führt zu einer peripheren Vasodilatation und über eine verminderte Aldosteron-Sekretion zu einer Abnahme der Natrium- und Wasserretention. Außerdem wird der Abbau des vasodilatatorisch wirkenden Peptids Bradykinin gehemmt. Diese Mechanismen senken den Blutdruck sowie die Vor- und Nachlast des Herzens und können strukturelle Umbaumechanismen des Herzens bei chronischer Herzinsuffizienz bremsen.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Enalapril wird bewertet bei Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.8]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enalapril

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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Grundsätzlich stellen die Behandlungsempfehlungen hinsichtlich der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln bei der pädiatrischen Patientenpopulation lediglich konsensbasierte Empfehlungen dar, die auf den Erkenntnissen der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen basieren. Demnach fehlen bisher valide Daten aus RCT für die pädiatrische Herzinsuffizienz, die die derzeitige klinische Behandlungspraxis im Off-Label-Use bei Kindern und Jugendlichen begründen.

c. Es wird davon ausgegangen, dass die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen in den Studienarmen optimal behandelt werden. Sofern bei den Kindern und Jugendlichen Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z. B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen. Die adäquate Behandlung der vorliegenden Grunderkrankungen (neben der Herzinsuffizienz ggf. z. B. Myokarditis, Kardiomyopathien) oder der Begleitsymptome sollte gemäß G-BA im Dossier anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz (angeborene Herzfehler, unzureichender Erfolg einer operativen Korrektur, dilatative oder restriktive Kardiomyopathie, Herzmuskelbeteiligung bei genetischen Muskelerkrankungen und Stoffwechselerkrankungen) ist bei der Therapieentscheidung zu beachten. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin/des Patienten sollte in den Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiation zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern wird aktuell überarbeitet (1). Als Basistherapie werden ACE-Hemmer und Betarezeptorenblocker empfohlen, bei unzureichender Symptomkontrolle zusätzlich auch Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA). Bei Ödemen sollen außerdem Diuretika eingesetzt werden. Die Therapieempfehlungen basieren überwiegend auf Studien an Erwachsenen (2).

Es gibt keine Zulassung für Betarezeptorenblocker oder MRA zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern. Als ACE-Hemmer ist neben Enalapril bislang nur Captopril für herzinsuffiziente Kinder zugelassen. Seit Mai 2023 ist eine kindgerechte Darreichungsform des Wirkstoffs Captopril auf dem deutschen Markt verfügbar (3). Captopril weist eine kürzere Halbwertszeit auf als Enalapril. Die Einnahme von Captopril erfolgt deshalb in 2–3 Dosen pro Tag, während Enalapril in der Regel einmal pro Tag verabreicht wird.

Ebenfalls seit Mai 2023 ist außerdem Sacubitril/Valsartan bei Kindern mit Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion zugelassen (4). Die pädiatrische Leitlinie äußert sich noch nicht zu Sacubitril/Valsartan. Die nationale Versorgungsleitlinie sieht Sacubitril/Valsartan bei Erwachsenen in erster Linie als Ersatz für ACE-Hemmer, wenn die Symptomatik

unter der Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und MRA persistiert bzw. progredient ist (5).

In einer 2015 durchgeführten, web-basierten Umfrage zur medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen nahmen 100 Ärzte aus europäischen Ländern teil (6). Aus Sicht der befragten Ärzte waren ACE-Hemmer sowohl bei dilatativer Kardiomyopathie als auch bei angeborenen Herzfehlern Mittel der ersten Wahl (Zustimmung durch 100 % bzw. 97 % der befragten Ärzte), wobei zumeist Kombinationen mit einem Schleifendiuretikum, MRA und/oder Betarezeptorenblocker eingesetzt wurden. Allerdings gaben 26 % der befragten Ärzte an, ACE-Hemmer bei Neugeborenen zu vermeiden. Als ACE-Hemmer wurde Captopril bei Neugeborenen und Kleinkindern bevorzugt, während Enalapril eher bei älteren Kindern und Jugendlichen bevorzugt wurde.

Zusammenfassend entspricht die durch den G-BA festgelegte ZVT aus Sicht der AkdÄ dem aktuellen Versorgungsstandard.

Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) und das IQWiG stimmen darin überein, dass für Fragestellung 2 der Nutzenbewertung keine geeigneten Studien vorliegen. Für Fragestellung 1 zieht der pU die einarmigen, offenen **Zulassungsstudien WP08 und WP09** heran. Diese untersuchten orodispersibles Enalapril bei Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie (WP08, n = 32) bzw. angeborenem Herzfehler (WP09, n = 70). Eingeschlossen wurden europaweit Kinder im Alter von einem Monat bis < 12 Jahren (WP08) bzw. von Geburt bis < 6 Jahre (WP09). Das Geschlechterverhältnis war weitgehend ausgeglichen. Zu Studienbeginn bestanden in der Studie WP08 keine (Ross-Score im Median 0) und in der Studie WP09 leichte Symptome einer Herzinsuffizienz (Ross-Score im Median 3). Keines der untersuchten Kinder wies eine Einschränkung der Nierenfunktion auf. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.10–I.15; Dossier pU, Modul 4A, S. 76–87]

In beiden Studien wurde eine Zieldosierung von 0,282 mg Enalapril/kg/d angestrebt. Patientinnen und Patienten, die mit einem ACE-Hemmer vorbehandelt waren, wurden zu Studienbeginn auf eine klinisch vergleichbare Dosis von orodispersiblem Enalapril umgestellt. Bei ACE-Hemmer-naiven Patienten legte das Studienprotokoll altersabhängige Startdosen fest. Das Schema zur Hochtitration von Enalapril unterschied sich je nach Alter der Kinder (siehe Modul 4A, Tabelle 4-37) und konnte individuell in Abhängigkeit von Klinik und Untersuchungsbefunden angepasst werden (insbesondere in Abhängigkeit von Blutdruck, Nierenfunktion, Hyperkaliämie, Symptomatik der Herzinsuffizienz). Nach Erreichen der Erhaltungsdosis wurden die Kinder über acht Wochen weiterbehandelt.

Eine begleitende medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz war erlaubt. In der Studie WP08 erhielten etwas mehr als die Hälfte der Kinder zusätzlich zu Enalapril Betarezeptorenblocker, MRA und/oder Schleifendiuretika. In der Studie WP09 wurde die Mehrzahl der Patienten (> 80 %) mit Schleifendiuretika und/oder MRA behandelt, während Betarezeptorenblocker selten (7 %) eingesetzt wurden. Die medikamentöse Begleittherapie erscheint aus Sicht der AkdÄ adäquat, insbesondere in Hinblick auf die geringe Symptomschwere der dilatativen Kardiomyopathie in der Studie WP08.

Primärer Endpunkt der Studien WP08 und WP09 war die quantitative Beschreibung der Bioverfügbarkeit mittels der Pharmakokinetik-Parameter AUC (Area under the Curve), C_{\max} (maximale Konzentration) und t_{\max} (Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration). Außerdem wurden pharmakodynamische Daten zur hämodynamischen und renalen Sicherheit bestimmt und die Akzeptanz und Schmackhaftigkeit der Darreichungsform untersucht. Der kardiale Biomarker NT-proBNP, die Verkürzungsfraction mittels Echokardiographie und der Ross-Score wurden lediglich explorativ erhoben.

Patienten aus den Studien WP08 und WP09 konnten nach Studienende in die **Verlängerungsstudie WP10** wechseln (Dauer 10 Monate, n = 86). Ziel der Studie WP10 war die Erfassung unerwünschter Ereignisse sowie die Erhebung von Daten zur hämodynamischen und renalen Sicherheit.

Der pU zieht die aus Sicht des IQWiG relevante Studie **PANORAMA-HF** (7) nicht für die Nutzenbewertung heran. Diese randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vergleicht über 52 Wochen Enalapril (n = 190) mit Sacubitril/Valsartan (n = 187) bei Kindern ab einem Monat und Jugendlichen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraction [LVEF] $\leq 45\%$ oder linksventrikuläre Verkürzungsfraction [LVFS] $\leq 22,5\%$). Die Kinder mussten eine NYHA-Klasse bzw. einen Ross-Score ≥ 2 bei Studienbeginn aufweisen oder – bei einem Alter ≥ 6 Jahre – zu einem früheren Zeitpunkt aufgewiesen haben. Primärer Endpunkt der Studie war ein Global-Rank-Endpunkt, der neben kardiovaskulären Endpunkten auch Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfasste.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Die AkdÄ stimmt dem IQWiG darin zu, dass die Studien **WP08, WP09 und WP10** aufgrund ihres einarmigen Designs keinen Vergleich mit der ZVT ermöglichen und somit ungeeignet für die Nutzenbewertung sind. [IQWiG Dossierbewertung, S. I12–I13, I.15]

In der Studie **PANORAMA-HF** wurde eine ähnliche Erhaltungsdosis von Enalapril angestrebt wie in der Fachinformation für orodispersibles Enalapril empfohlen. Die Anfangsdosis von Enalapril lag jedoch deutlich höher als in den Studien WP08 und WP09 (0,1 bis 0,2 mg/kg vs. 0,01 bis 0,04 mg/kg). Aus Sicht der AkdÄ sind deshalb Therapieabbrüche und unerwünschte Ereignisse in der Eindosierungsphase von PANORAMA-HF nicht direkt übertragbar auf orodispersibles Enalapril. Allerdings ist nach Einschätzung der AkdÄ die Eindosierung von Enalapril in den Studien WP08 und WP09 äußerst vorsichtig gewählt. Die Akutwirkung von ACE-Hemmern ist abhängig von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems. Außerhalb der Neugeborenenphase ist aus Sicht der AkdÄ auch eine höhere Anfangsdosis und schnellere Auftitration – wie in der Studie PANORAMA-HF umgesetzt – ohne Gefährdung der Patienten möglich. Die AkdÄ schließt sich deshalb der Einschätzung des IQWiG an, dass die Studie PANORAMA-HF für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnte. [Dossier pU, Modul 4A, S. 86]

Endpunkte

Das Studiendesign von **WP08 und WP09** erlaubt keine Aussage dazu, ob eine Therapie mit orodispersiblem Enalapril patientenrelevante Endpunkte beeinflusst. Es ergeben sich aus

diesen Studien auch keine neuen Sicherheitshinweise. Weder bei der Aufdosierung noch im Studienverlauf traten relevante Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz auf. Diese Beobachtung ist konsistent mit den Ergebnissen einer placebokontrollierten Studie (**Infant Single Ventricle trial**) (8) zu Enalapril bei neugeborenen Kindern mit Einkammerherz (n = 230, Dauer 13 Monate). In der Studie wurde ein ähnliches Titrationsschema untersucht wie in der Studie PANORAMA-HF (Startdosis 0,1 mg/kg/d, Zieldosis 0,4 mg/kg/d), wobei überwiegend eine rasche Aufdosierung erfolgte (im Median über drei Tage). In der ersten Behandlungswoche war der systolische Blutdruck unter Enalapril signifikant niedrigerer als unter Placebo, der Behandlungsunterschied von im Median 79 mmHg vs. 83 mmHg erscheint jedoch nicht klinisch relevant. Im weiteren Studienverlauf unterschied sich der Blutdruck nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Die aus Sicht des IQWiG zur Nutzenbewertung geeignete Studie **PANORAMA-HF** zeigte bezüglich des weitgefassten primären Endpunktes keinen signifikanten Unterschied zwischen Enalapril und Sacubitril/Valsartan (9). Unter Sacubitril/Valsartan verstarben numerisch weniger Kinder als unter Enalapril (Gesamtmortalität 3,8 % vs. 6,5 %, kardiovaskuläre Mortalität 3,3 % vs. 6,0 %), es wurden jedoch numerisch mehr Kinder im Sacubitril/Valsartan-Arm hospitalisiert (35,2 % vs. 32,1 %) und schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) waren unter Sacubitril/Valsartan numerisch häufiger als unter Enalapril (unter Ausschluss Herzinsuffizienz-spezifischer SUE: 31,3 % vs. 28,8 %) (10). In dem Nutzenbewertungsverfahren von Sacubitril/Valsartan wurde kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT festgestellt (11).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen bei beiden Fragestellungen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Auch nach Einschätzung der AkdÄ ist es nicht möglich, anhand der vorgelegten Studiendaten die Sicherheit und Wirksamkeit von Enalapril bei Kindern mit Herzinsuffizienz zu beurteilen. Hierzu sind grundsätzlich kontrollierte Studien erforderlich.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Enalapril bei Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S2k-Leitlinie: pädiatrische Kardiologie: chronische Herzinsuffizienz: https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-006l_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10-abgelaufen.pdf (letzter Zugriff: 12. Juni 2024). AWMF-Registernr. 023/006, Version 4.0, Gültigkeit abgelaufen (Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet), Stand: Juni; 2015.
2. Rascher, W., Dicheva-Radev, S. Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2023; 50(2):91–6.
3. Ethypharm GmbH. Fachinformation „Noyada 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen“; Dezember 2022.
4. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation „Entresto® 6 mg/6mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln/Entresto® 15 mg/16 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln“; Dezember 2022.
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Nationale Versorgungsleitlinie: chronische Herzinsuffizienz:

- <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-vers4-0.pdf> (letzter Zugriff: 12. Juni 2024): AWMF-Reg-Nr.: nvl-006 – Langfassung. Version 4.0: ÄZQ; 2023.
6. Castro Díez C, Khalil F, Schwender H, Dalinghaus M, Jovanovic I, Makowski N et al. Pharmacotherapeutic management of paediatric heart failure and ACE-I use patterns: a European survey. *BMJ Paediatr Open* 2019; 3(1):e000365. doi: 10.1136/bmjpo-2018-000365.
 7. Shaddy R, Burch M, Kantor PF, Solar-Yohay S, Garito T, Zhang S et al. Baseline characteristics of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricular systolic dysfunction in the PANORAMA-HF Trial. *Circ Heart Fail* 2023; 16(3):e009816. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009816.
 8. Mathur K, Hsu DT, Lamour JM, Aydin SI. Safety of enalapril in infants: Data from the pediatric heart network infant single ventricle trial. *J Pedi-atr* 2020; 227:218–23. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.058.
 9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1628 Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A23-56 - Version 1.1: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6706/2023-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sacubitril_Valsartan_D-940.pdf (letzter Zugriff: 12. Juni 2024). Köln; 31.10.2023.
 10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1671 Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche) - Addendum zum Projekt A23-56 (Dossierbewertung) - Auftrag A23-103 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7000/2023-12-07_Addendum-IQWiG_Sacubitril_Valsartan_D-940.pdf (letzter Zugriff: 12. Juni 2024). Köln; 9.11.2023.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sacubitril/Valsartan (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, 1 Jahr bis 17 Jahre: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/okbBFT8BZgGzSmfj4Ek/content/okbBFT8BZgGzSmfj4Ek/BAanz%20AT%2015.01.2024%20B2.pdf?inline> (Letzter Zugriff: 12. Juni 2024). Berlin, 15. Januar; 2024.