

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enalapril gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen 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 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 RCTs 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 Stoffwechseldefekten) ist bei der Therapieentscheidung zu beachten. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin/des Patienten sollte in den Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der pU weicht von den Vorgaben des G-BA ab und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte Anwendungsgebiet, wobei er sich auf eine veraltete Festlegung des G-BA bezieht. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Abweichung des pU bleibt für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz, da der pU keine vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für Fragestellung 1 die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) PANORAMA-HF zum direkten Vergleich von Enalapril mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Monat bis < 18 Jahre mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion identifiziert. Der pU identifiziert die RCT PANORAMA-HF ebenfalls, schließt diese jedoch aufgrund des Ausschlusskriteriums A2 (Intervention) aus. Gemäß den Angaben in Modul 4 A schließt der pU anhand des Ausschlusskriteriums A2 nur RCTs mit einer Enalapril-Erhaltungsdosis von 0,15 bis 0,3 mg/kg pro Tag ein.

Der Ausschluss dieser Studie ist für Fragestellung 1 auf Basis der vorliegenden Informationen nicht sachgerecht. Es ergeben sich zwar Abweichungen zwischen dem Dosierungsschema von Enalapril in der Studie PANORAMA-HF und der Zulassung, die jedoch einen Studienausschluss für Fragestellung 1 nicht rechtfertigen.

Für Fragestellung 2 wurde keine RCT identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Enalapril durch. Dabei identifiziert der pU die 1-armigen Studien WP08, WP09 und die Extensionsstudie WP10 dieser beiden Studien und zieht diese für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegten Auswertungen der 1-armigen Studien WP08, WP09 und WP10 ermöglichen keinen Vergleich von Enalapril mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit sind die Studien WP08, WP09 und WP10 nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Enalapril zu bewerten.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Enalapril.

Tabelle 3: Enalapril – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

a. Dargestellt ist 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 RCTs 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 Stoffwechseldefekten) ist bei der Therapieentscheidung zu beachten. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin/des Patienten sollte in den Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.