

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Propranolol

Vom 19. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. Februar 2015 (BAnz AT 26.02.2015 B1), wie folgt zu ändern:

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

Propranolol

Beschluss vom: 19. Februar 2015
In Kraft getreten am: 19. Februar 2015
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Propranolol (Hemangirol®) ist zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt:

- Lebens- oder funktionsbedrohendes Hämangiom
- Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/ oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht
- Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht

Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen (siehe Abschnitt 4.2).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

- a) Patienten mit Lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom und
- b) Patienten mit ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Propranolol zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, ist:

eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung

Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung):

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

- c) Patienten mit Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Propranolol zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, ist:

eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung

Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung (abwartendes Vorgehen)):

Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie V00400SB 201¹)

	Propranolol		Placebo (abwartendes Vorgehen)		Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität						
	101	0 (0)	55	0 (0)	k. A.	k. A.
Morbidität						
<i>Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24^a</i>						
Per protocol ^b	93	56 (60,2)	53	1 (1,9)	31,91 [4,55; 223,96] ^c	< 0,001 ^d
Ersetzungsstrategie 4 ^e	101	62 (61,4)	55	15 (27,3)	2,25 [1,42; 3,56] ^c	< 0,001 ^d
Ersetzungsstrategie 3 ^f	101	61 (60,4)	55	2 (3,6)	16,61 [4,22; 65,34]	< 0,001 ^d
<i>Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24^g</i>						
Vollständig beobachtet ^h	90	24 (26,7)	19	2 (10,5)	2,53 [0,65; 9,82]	0,145 ^d
Ersetzungsstrategie 1 ⁱ	101	- (24,9)	55	- (10,5)	2,37 [0,61; 9,23]	0,214
Ersetzungsstrategie 2 ^j	101	- (26,7)	55	- (3,6)	7,33 [0,71; 76,09]	0,095
Ersetzungsstrategie 3 ^{f,r}	101	- (23,8)	55	- (3,6)	6,53 [0,63; 68,07]	0,117
<i>Komplikationen des Zielhämangioms (funktionelle Beeinträchtigung, Ulzerationen und Blutungen^{k,l})</i>						
	101	4 (4,0) ^m	55	3 (5,5) ^m	0,73 [0,17; 3,13]	0,788 ^d
<i>Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (im Gesicht)</i>						
Keine verwertbaren Daten ⁿ						
<i>Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (nicht im Gesicht)</i>						
Keine verwertbaren Daten ⁿ						

¹ Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht.

	Propranolol		Placebo (abwartendes Vorgehen)		Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie V00400SB 201 erhoben.						
Nebenwirkungen						
Unerwünschte Ereignisse (UE)^f						
	101	97 (96,0)	55	43 (78,2)	k.A.	k.A.
Abbruch wegen UE^f						
	101	3 (3,0)	55	6 (10,9)	0,27 [0,07; 1,05] ^o	0,043 ^d
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^f						
	101	6 (5,9)	55	3 (5,5)	1,09 [0,28; 4,19]	0,917 ^d
UE von besonderem Interesse^f						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	101	71 (70,3)	55	23 (41,8)	1,68 [1,20; 2,35]	<0,001 ^m
Diarrhoe (PT)	101	28 (27,7)	55	4 (7,3)	3,81 [1,41; 10,31]	0,003 ^m
Schlafstörungen ^p	101	7 (6,9)	55	1 (1,8)	3,812 [0,4813; 30,19]	0,205
Bronchospasmus ^q	101	3 (3,0)	55	1 (1,8)	1,63 [0,17; 15,33]	0,714 ^m
Hypoglykämie ^p	101	1 (1,0)	55	0 (0)	1,647 [0,068; 39,76]	0,7587
Bronchitis ^p	101	1 (1,0)	55	0 (0)	1,647 [0,068; 39,76]	0,7587
Hypotonie ^p	101	0 (0)	55	1 (1,8)	0,183 [0,008; 4,418]	0,2958
Bradykardie ^p	101	0 (0)	55	0 (0)	-	-

Verwendete Abkürzungen: HLT = MedDRA Begriffe hoher Ebene (High Level Term); KI = Konfidenzintervall; k. A. = keine Angabe; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; LLT = MedDRA Begriffe niedrigster Ebene (Low Level Term); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; PT = MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RR = Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

a: zentralisierte Auswertung anhand der Fotodokumentation

b: Auswertung auf Basis der Per-Protokoll-Population (Sensitivitätsanalyse des pU)

c: IQWiG-Berechnung; eine Varianzkorrektur konnte nicht durchgeführt werden, da keine Angaben über die Anzahl der ersetzten Werte vorliegen

d: IQWiG-Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode, s. IQWiG-Nutzenbewertung A14-29)

e: Patienten ohne Bestätigung der Verschlechterung oder Stabilisierung des Zielhämangioms beim letzten dokumentierten Besuch wurde in zufälliger Ordnung zu 50 % ein Behandlungserfolg, definiert als vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24, zugeschrieben (Sensitivitätsanalyse des pU).

f: Für Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt nicht erreichen.

g: Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der klinischen Untersuchungen und Fotodokumentation

	Propranolol		Placebo (abwartendes Vorgehen)		Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
<p>h: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Therapieabbrecher und Protokollverletzer (Propranolol: 11/101 [10,9 %], Placebo: 36/55 [65,5 %]). Diese Auswertung wird nur ergänzend dargestellt.</p> <p>i: IQWiG-Berechnung: Für Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten der Kontrollgruppe erreichen, die die Therapie nicht abgebrochen haben. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3, s. IQWiG-Nutzenbewertung A14-29) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>j: IQWiG-Berechnung: Für Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, wurde im Interventionsarm angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten im Interventionsarm erreichen, die die Therapie nicht abgebrochen haben. Für die Patienten in der Kontrolle wurde angenommen, dass sie den Endpunkt nicht erreichen. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3, s. IQWiG-Nutzenbewertung A14-29) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>k: betrachtet wurden funktionelle kardiale Beeinträchtigung, Beeinträchtigung der Augen, Obstruktion der visuellen Achse, Obstruktion / Stenose der Atemwege, die jeweils mit Symptomen einhergehen, sowie Ulzerationen und Blutungen, die die Einleitung therapeutischer Maßnahmen erforderlich machen</p> <p>l: Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar; Darstellung der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignissen</p> <p>m: IQWiG-Berechnung</p> <p>n: Die im Studienbericht dargestellten Daten sind nicht interpretierbar</p> <p>o: IQWiG-Berechnung; asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>p: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Modul 4, Seite 128 ff.</p> <p>q: eine im Studienbericht definierte Liste aus dem HLT-Term Bronchospasmus und Obstruktion und LLT-Terms Apnoe, Asthma, Asthma bronchial, bronchiale Hyperaktivität, Bronchitis asthmatisch, Bronchospasmus, Kurzatmigkeit, pfeifendes Atmen und pfeifendes Atem verschlechtert</p> <p>r: IQWiG-Berechnung; Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3, s. IQWiG-Nutzenbewertung A14-29) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p>						

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

ca. 1670 - 7000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Hemangioli® (Wirkstoff: Propranolol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Januar 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002621/WC500166910.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Propranolol (Hemangioli®) sollte durch in der Therapie von Patienten mit proliferativen infantilen Hämangiomen, die eine systemische Therapie erfordern, erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Kinderchirurgie, Facharzt/Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten) erfolgen. Die Behandlung sollte in einem kontrollierten klinischen Umfeld mit angemessenen Einrichtungen zur Handhabung von Nebenwirkungen, einschließlich solcher, die Notfallmaßnahmen erfordern, initiiert werden.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Propranolol	2 x täglich, für 6 Monate	1 Behandlungszyklus von 6 Monaten	183	183
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung)				
Abwartendes Vorgehen ²	kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon ³	patientenindividuell unterschiedlich ⁴	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Wirkstärke pro Tag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Propranolol	3,75 mg/ml	Woche 1: 1 mg/kg; Woche 2: 2 mg/kg; ab Woche 3: 3 mg/kg ⁵	450 mg (120 ml)	2376 - 4646,4 mg ⁶
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung)				
Abwartendes Vorgehen	-	-	-	-

² nur bei leichteren Verläufen

³ Exemplarisch für eine Behandlung mit Glucocorticoiden ist Prednisolon aufgeführt; gemäß Zulassung nur bei schnell und verdrängend wachsenden kavernösen Hämangiomen

⁴ Zu Beginn der Therapie wird eine Dosierung von 2 - 5 mg/kg KG/Tag über 2 Wochen empfohlen, danach in Abhängigkeit vom Behandlungsergebnis und der klinischen Situation ist die Therapie mit langsamer Dosisreduktion über mehrere Wochen je nach Therapie-Schema erforderlich.

⁵ Erhaltungsdosis

⁶ Für die Ermittlung des Durchschnittsgewichts / der Durchschnittsgröße wurde der jeweilige geschlechter-gewichtete Mittelwert über die WHO-Angaben in der entsprechenden Altersklasse gebildet (Mädchen 51 %, Jungen 49 %) und wird gerundet dargestellt. Zur Berechnung wird demnach von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 4,5 - 8,8 kg ausgegangen, entsprechend der Zulassung von Propranolol (Beginn der Therapie in einem Alter von 5 Wochen bis 5 Monaten, Berücksichtigung der Altersgruppe ab 1. Monat (mind. 5 Wochen bis 10. Monat)).

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Wirkstärke pro Tag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Prednisolon ³	2 - 20 mg	2 - 5 mg/kg KG/Tag über 2 Wochen, danach patientenindividuell unterschiedlich ⁴	40 - 2000 mg (20 - 100 Tabletten)	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Propranolol	289,13 €	271,96 € [1,77 € ⁷ ; 15,40 € ⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung)		
Abwartendes Vorgehen	-	-
Prednisolon ^{3,9}	11,58 € - 21,29 €	9,76 € - 18,70 € [1,77 € ⁷ ; 0,05 € - 0,82 € ⁸]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Propranolol	1631,76 € - 2991,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung)	
Abwartendes Vorgehen	-
Prednisolon ³	patientenindividuell unterschiedlich

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V⁸ Rabatt nach § 130a SGB V⁹ Festbetrag

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Februar 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken