

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Propranolol**

Vom 19. Februar 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	15
4. Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Propranolol gilt, soweit für ihn gemäß Artikel 38 Abs.1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 - Verordnung über Kinderarzneimittel - eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. 5.Kap. § 2 Satz 3 Nr.2 VerfO. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Propranolol im vorliegenden Anwendungsgebiet ist der 1. September 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 29. August 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Propranolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Propranolol nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Propranolol (Hemangiol®) gemäß Fachinformation:

Propranolol (Hemangiol®) 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).

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.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Arzneimittel, die eine explizite Zulassung zur „Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern“ besitzen, stehen in Deutschland nicht zur Verfügung. Für einen Teilbereich des Anwendungsgebietes von Propranolol (Hemangiol[®]) sind Glucocorticoide (z.B. Prednisolon) zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen operative Maßnahmen, Lasertherapie oder eine Kryotherapie in Abhängigkeit von Schweregrad und Lokalisation des Hämangioms, in Betracht.

zu 3. Es liegen bisher keine Beschlüsse des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. In der vorliegenden Therapiesituation wird die Behandlung patientenindividuell unter Berücksichtigung von Lokalisation, Größe und Schweregrad des Hämangioms und Allgemeinzustand des Patienten bestimmt. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist daher eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern“ anzusehen. Glucocorticoide können dabei gemäß ihrer Zulassung für Patienten mit schnell und verdrängend wachsendem kavernösem Hämangiom Bestandteil der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung, insbesondere bei Lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom oder ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/ oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht, sein. Trotz der Notwendigkeit einer systemischen Therapie des Hämangioms kann eine lokale Behandlung mit einem nicht-medikamentösen Verfahren, begleitend zur systemischen Therapie, zum Einsatz kommen. Die Laser-Therapie ist hierbei in der Regel bei planen Läsionen indiziert mit dem Ziel, das Volumen sehr großer Hämangiome vor einem geplanten operativen Eingriff zu reduzieren. Eine Operation ist primär (erst) dann angezeigt, wenn Komplikationen drohen, die durch konservative Verfahren nicht zu beherrschen sind und/oder bei akut drohendem Funktionsverlust. Wenn insbesondere bei leichteren Verläufen bzw. bei Hämangiomen, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht, konkrete therapeutische Maßnahmen im individuellen Einzelfall aufgrund des anamnestischen und klinischen Eindrucks nicht unmittelbar angezeigt sind, kann ein abwartendes Vorgehen im Sinne einer patientenindividuell ausgerichteten Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Propranolol wie folgt bewertet:

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

Für Patienten mit Lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom oder Patienten mit ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol bei Patienten mit einem Hämangiom höheren Schweregrades (lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom oder ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht) hat der pharmazeutische Unternehmer Daten aus einer 1-armigen Studie (Studie V00400SB 102) sowie aus einem Compassionate Use Program (CUP) aus Frankreich vorgelegt. Diese Studien wurden neben der randomisierten, kontrollierten Phase II/III Studie V00400SB 201 bei Patienten mit leichterem Schweregrad (Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert und die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht) sowie aus einer Literaturrecherche zusammengestellten Daten - davon 71 Publikationen mit insgesamt 364 Patienten mit einem infantilen Hämangiom höheren Schweregrades zur Wirksamkeit bzw. 60 Publikationen mit 1367 Patienten zur Sicherheit - unterstützend im Rahmen des Zulassungsprozesses zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Propranolol bei Patienten mit einem Hämangiom höheren Schweregrades, herangezogen².

Darüber hinaus wurden im Dossier die aus einer bibliographischen Literaturrecherche ermittelten randomisierten, kontrollierten klinischen Studien Hogeling 2011 und Malik 2013 vorgelegt. Diese Daten sind jedoch hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens mit Limitationen verbunden, da diese entweder bezüglich der untersuchten Patientenpopulation oder Propranolol-Dosierungen bzw. Behandlungsdauern von der Zulassung abweichen. Darüber hinaus kann aufgrund einer nicht hinreichend begründeten Beschränkung der Studienrecherche und -selektion auf randomisierte, kontrollierte Studien nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die resultierende Datenbasis unvollständig ist. Wie im Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde (EMA) auf Seite 56 aufgeführt, ist auch

² EPAR zu Propranolol (EMA/CHMP/8171/2014), u.a. Seite 55

die Studie V00400SB 102 zwar mit Limitationen verbunden, u.a. aufgrund der geringen Patientenzahl (n = 23 Patienten). Wie im Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde jedoch weiter ausgeführt wird, stützen die Ergebnisse der Studie V00400SB 102 und dem CUP diejenigen der Phase II/III-Studie V00400SB 201, und ermöglichen daher die Extrapolation der Ergebnisse der Phase II/III-Studie zu Propranolol auf Patienten mit höherem Schweregrad. Der G-BA folgt in der vorliegenden Bewertung der Einschätzung der Zulassungsbehörde zur Zulässigkeit der Extrapolation der Studiendaten, auch unter Berücksichtigung der Besonderheiten und Limitierungen der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien.

Aus der publizierten Literatur ergeben sich Angaben, die hinsichtlich der Wirksamkeit von Propranolol gegenüber einer Behandlung mit Glucocorticoiden einen Vorteil bezüglich des Rückgangs (der sichtbaren Komponente) des Hämangioms zeigen³, andere wiederum postulieren eine vergleichbare Wirksamkeit^{4,5}. Ein weiterer Vorteil zeigt sich in der Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen^{3,4,5,7}.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass Glucocorticoide nur bei schnell und verdrängend wachsendem kavernösem Hämangiom zugelassen sind. Somit kommen Glucocorticoide nicht für alle Patienten mit einem Hämangiom höheren Schweregrades als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage, wodurch die Extrapolation der Ergebnisse der placebo-kontrollierten Phase II/III-Studie auf Patienten mit einem Hämangiom höheren Schweregrades umso mehr angebracht ist.

Propranolol wurde gemäß Artikel 38 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt. Aufgrund der Schwere der Erkrankung, der besonderen Patientenpopulation - schwerstkranken Säuglinge mit lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom - sowie unter Berücksichtigung der Anforderungen, die nach der Verordnung über sog. Kinderarzneimittel für die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln für eine pädiatrische Verwendung gelten⁶, wird es vorliegend für die Bewertung von Propranolol im Regelungskontext der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ausnahmsweise als gerechtfertigt angesehen, von der Forderung nach (weiteren) Studien in dieser Hochrisiko-Population für die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol abzusehen, zumal - wie im Stellungnahmeverfahren von den Vertretern der medizinischen Wissenschaft und Praxis vorgetragen - Pathomechanismus des Hämangioms sowie der Wirkmechanismus von Propranolol unabhängig von der Lokalisation und der damit maßgeblich bedingten Schwere des Hämangioms sind⁷. Insgesamt lassen sich unter Berücksichtigung der Limitationen der für diese Patientenpopulation verfügbaren Evidenz hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableiten.

³ Bauman N et al., Propranolol vs Prednisolone for Symptomatic Proliferating Infantile Hemangiomas A randomized trial; JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery, jamaotolaryngology.com, published online February 13, 2014

⁴ Malik M et al, Effect of propranolol vs prednisolone with prednisolone in the management of infantile hemangioma: A randomized controlled study; *Lorunal of Pediatric Surgery* (2013) 48, 2453-2459;

⁵ Izadpanah, A. et al; Propranolol versus Corticosteroids in the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*, Vol. 131, No. 3, März 2013

⁶ Nach der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 sind unnötige Studien bei Kindern zu vermeiden; klinische Prüfungen in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe können u.U. spezifische Expertise, eine spezifische Methodik erfordern. (vgl. Artikel 1 der Verordnung sowie die Erwägungsgründe in den Absätzen 4, 8, 11 und 33 der Verordnung; Ergebnisse z.B. aus der publizierten Literatur können zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit als ausreichend angesehen werden.

⁷ Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung von Propranolol, Seite 13

Ausmaß des Zusatznutzens

Für Patienten mit proliferativem infantilem Hämangiom höheren Schweregrades (lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom oder ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht) wird bezüglich der *Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24* von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens bei Hämangiomen, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht (siehe Patientenpopulation c)), ausgegangen, der aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

Der Zusatznutzen von Propranolol bei Patienten mit einem Hämangiom höheren Schweregrades (lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom oder ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung (hier: Glucocorticoide)) kann zudem auf Basis eines historischen Vergleiches der insgesamt zur Verfügung stehenden Angaben zu Nebenwirkungen aus den Studien zu Propranolol (Studie V00400 SB 102, CUP, Studie V00400SB 201, und 60 weitere Publikationen⁸) gegenüber publizierten Daten zur Behandlung infantiler Hämangiome mit Glucocorticoiden^{3,4,5} abgeleitet werden: Der Zusatznutzen von Propranolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung (hier: Glucocorticoide)) liegt neben einem nicht quantifizierbarem Zusatznutzen hinsichtlich des Rückgangs des Zielhämangioms in Woche 24 in einer aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in ihrem Ausmaß ebenfalls nicht quantifizierbaren Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen mit ggf. Folgekomplikationen, die durch eine Behandlung mit Glucocorticoiden hervorgerufen werden, wie Cushing-Syndrom (Mondgesicht)^{4,5,7}, Osteoporose⁵, Bluthochdruck⁵, Gastrointestinale Beschwerden⁴, Magen-Darm-Grippe³, Pilzinfektionen⁵, Infektionen aufgrund der Immunsuppression⁴, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse³, Abnahme des linearen Wachstums/Zunahme des Körpergewichts³, Hospitalisierung aufgrund schwerer Dehydrierung³. Demgegenüber stehen Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Propranolol, die in ihrer Schwere und Bedeutung für den Patienten vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung insgesamt in Ausmaß und Häufigkeit, insbesondere der schwerwiegenden Nebenwirkungen, als geringfügiger und gut kontrollierbar und behandelbar eingestuft werden. Häufige unerwünschte Ereignisse unter einer Behandlung mit Propranolol sind dabei (über alle Studien/Patientenpopulationen hinweg) Hypoglykämie, Bradykardie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Hypotonie und Bronchospasmus.

Fazit:

In der Gesamtschau ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes eines Behandlungseffektes und somit eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Propranolol bei Patienten mit Lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom oder mit ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht, nicht möglich. Es liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell

⁸ EPAR, Seite 57

ausgerichtete Behandlung) vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

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

Für Patienten mit Hämangiomen, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht, liegt ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol bei Patienten mit proliferativem infantilem Hämangiom, die eine systemische Therapie erfordern, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, 5-armige Phase II/III-Zulassungsstudie V00400SB 201 vorgelegt. Neben dem Placeboarm (abwartendes Vorgehen; n = 55 Patienten)) gab es vier Studienarme, in denen Propranolol jeweils in unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt wurde.

Für die vorliegende Bewertung ist nur die Patientengruppe relevant, die Propranolol in der zulassungskonformen Dosierung nach entsprechender, fachinformationskonformer Titrationsphase für insgesamt 6 Monate erhielten (n = 102 Patienten). Nach Beendigung der 6-monatigen Behandlungsphase sollten die Patienten für weitere 72 Wochen (bis Woche 96) weiterbeobachtet werden.

In der Studie wurden Kinder im Alter von 35 bis 150 Tagen mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert, untersucht. Kinder mit einem lebens- oder funktionsbedrohendem infantilen Hämangiom/ulzeriertem infantilen Hämangiom, das Schmerzen verursacht und auf einfache Wundpflegemaßnahmen nicht anspricht, sowie Kindern, die eine Vorbehandlung des infantilen Hämangioms erhalten haben, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Während der Studie waren sowohl während der Behandlungsphase als auch während der Nachbeobachtung jegliche medikamentösen (Corticosteroide, Imiquimod, Vincristin, α -Interferon, Propranolol oder andere Betablocker, und nichtmedikamentösen Maßnahmen (einschließlich chirurgischer und/oder weiterer Maßnahmen wie z.B. Lasertherapie) zur Behandlung des infantilen Hämangioms verboten. Dabei erfolgte in regelmäßigen Abständen eine ärztliche Kontrolle des Verlaufs der Ziel- und Nichtzielhämangiome (regelmäßige körperliche Untersuchungen und Untersuchung des infantilen Hämangioms, Begutachtung des Zielhämangioms auf funktionelle Komplikationen, Ulzerationen und Blutungen). Sofern es als medizinisch notwendig gesehen wurde, bestand die Möglichkeit zum Abbruch der Studienbehandlung und der Einleitung notwendiger Therapiemaßnahmen.

Diese Vorgaben sind insgesamt als ausreichende Maßnahmen im Rahmen eines „abwartenden Vorgehens“ anzusehen, da engmaschige Kontrollen zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen vorgesehen waren und die Einleitung ggf. erforderlicher Therapiemaßnahmen ermöglichten. Es wird davon ausgegangen, dass für die untersuchte Patientenpopulation das abwartende Vorgehen geeignet war.

Die Patientencharakteristika hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Ethnie, Lokalisation des Hämangioms, morphologischer Typ des Hämangioms waren in den beiden relevanten Studienarmen weitestgehend vergleichbar. Unterschiede gab es hinsichtlich des

Läsionstyps, hier war bei Patienten im Propranolol-Arm seltener kein tiefer Bestandteil vorhanden als bei Patienten im Placebo-Arm. Darüber hinaus lag der Anteil der Therapieabbrecher im Propranolol-Arm mit 13,7% deutlich unterhalb des Anteils im Placebo-Arm mit 65,5%, was sich auch in Unterschieden in der Behandlungsdauer widerspiegelt (mediane Behandlungsdauer Propranolol-Arm: 168 Tage, Placebo-Arm: 47 Tage).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Insgesamt lassen sich auf Basis der Studie V00400SB 201 Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten.

Ausmaß des Zusatznutzens

In der Studie wurden alle relevanten Endpunkte bis Woche 96 erhoben. Für die Bewertung herangezogen werden allerdings – mit Ausnahme der Ergebnisse zur Mortalität – die Auswertungen bis Woche 24. Dies ist in den unterschiedlichen Behandlungsdauern und in der Folge den unterschiedlichen, zum Teil unklaren Beobachtungsdauern begründet sowie der Tatsache, dass unterschiedliche Anteile an Patienten an der Nachbeobachtung teilnahmen (94% im Propranolol-Arm, 60% im Placebo-Arm). Dabei erhielten 16 (48%) der Patienten im Placebo-Arm nach dem Behandlungsabbruch einen Betablocker als weitere Therapie (mindestens 14 davon erhielten Propranolol). Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen darüber hinaus keine Auswertungen vor, die alle Ereignisse (ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis Woche 96) umfasste. Aufgrund einer damit verbundenen Verzerrung sind die Ergebnisse zu Woche 96 nicht hinreichend sicher interpretierbar.

Mortalität

Über die gesamte Beobachtungsdauer (96 Wochen) traten keine Todesfälle auf. Die Ergebnisse zur Mortalität sind aufgrund der unterschiedlichen Anteile der Patienten, die an der Nachbeobachtung teilnahmen und der damit verbundenen Unsicherheit hinsichtlich der tatsächlichen Beobachtungsdauer der Patienten, nur qualitativ interpretierbar. Daher lässt sich für diesen Endpunkt lediglich ableiten, dass sich hinsichtlich der Mortalität kein größerer Schaden von Propranolol gegenüber dem abwartenden Vorgehen zeigte. Ein Zusatznutzen von Propranolol ist für den Endpunkt Mortalität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

Morbidität

Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24

Die der Auswertung dieses Endpunktes zugrunde liegende Operationalisierung ermöglichte ausschließlich eine Beurteilung der Veränderung der sichtbaren (oberflächlichen) Komponente des Zielhämangioms, so dass dieser Endpunkt abweichend von der Bezeichnung durch den pharmazeutischen Unternehmer diesbezüglich konkretisiert wurde⁹. Es erfolgte eine zentralisierte Auswertung dieses Endpunktes durch 2 unabhängige Prüfer anhand von 2 Fotografien zu Therapiebeginn und Woche 24. Eine nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms lag vor, wenn leichte Formen der Teleangiektasie,

⁹ vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier gewählte Bezeichnung des Endpunktes: *Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“*

Hautrötungen, Verdickung oder Schwellung der Haut und/oder leichte Deformationen anatomischer Strukturen am betroffenen Areal vorzufinden waren. Auf Basis der Per-Protocol-Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Propranolol (RR 31,91; 95%-KI[4,55; 223,96]; $p < 0,001$). Die Patienten, die die Therapie frühzeitig abbrachen sowie solche, die nicht erlaubte Medikation eingenommen haben, wurden in dieser Auswertung als Patienten, bei denen die Therapie versagt hat, gewertet. Zur Überprüfung, ob abweichende Szenarien zur Ersetzung fehlender Werte den deutlichen Therapieeffekt zugunsten von Propranolol infrage stellen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Bei der ersten Sensitivitätsanalyse (Ersetzungsstrategie 4) wurden 50 % der Patienten der beiden Therapiearme, die die Therapie frühzeitig aus anderen Gründen als Unverträglichkeit abgebrochen haben und für die bei der letzten dokumentierten Auswertung keine Stabilisierung oder Verschlechterung festgestellt werden konnte, als Patienten, die auf die Therapie ansprechen, angesehen. Aufgrund der beobachteten Erfolgsraten bevorzugt dieser Ansatz den Placebo-Arm. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse (Ersetzungsstrategie 3) wurden alle Therapieabbrecher als Patienten, bei denen die Therapie versagt, gewertet. Im Propranolol-Arm führte dies dazu, dass die Ereignisrate mit der in der Per Protocol-Analyse vergleichbar ist. Im Placebo-Arm entsprach diese Strategie dem erwarteten klinischen Verlauf ohne weitere Spontanheilungen. Diese Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse (Ersetzungsstrategie 4: RR 2,25; 95%-KI [1,42; 3,56]; $p < 0,001$; Ersetzungsstrategie 3: RR 16,61; 95%-KI [4,22; 65,34]; $p < 0,001$) und zeigen, dass der resultierende Effekt aus der Per-Protocol Analyse in seiner Größenordnung durch den ungleichen Anteil fehlender Werte in beiden Behandlungsarmen nicht infrage gestellt wird.

Dies führt insgesamt dazu, dass trotz eines hohen Verzerrungspotentials der Zusatznutzen von Propranolol für diesen Endpunkt, bedingt durch den unterschiedlich hohen Anteil der Patienten in den Studienarmen, die als Therapieversager eingestuft wurden, insgesamt nicht herabgestuft wird. Für den Endpunkt vollständige/nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 wird auf Basis dieser Ergebnisse, der damit verbundenen Heilung, ein Zusatznutzen von Propranolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen) abgeleitet, der in seinem Ausmaß erheblich ist.

Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24

Dieser Endpunkt wurde in der Studie V00400SB 201 durch den Prüfarzt mittels klinischer (Tast-)Untersuchung und falls notwendig durch Hinzunahme von Fotografien erhoben. Im Gegensatz zu der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten zentralisierten Auswertung, die allein auf fotografischer Beurteilung basierte, konnte über diese Operationalisierung erfasst werden, ob ein tiefliegender Bestandteil des infantilen Hämangioms noch vorhanden war, der durch Fotografien allein nicht erfasst werden kann. Da bei etwa 52% der Patienten der Studie V00400SB 201 eindeutig und bei 17% möglicherweise ein tiefer Bestandteil vorhanden war, wird die Beurteilung durch den Prüfarzt zusätzlich herangezogen. Da sowohl Patienten bzw. Erziehungsberechtigte als auch Prüfarzte verblindet waren, wird abweichend vom pharmazeutischen Unternehmer kein größeres Verzerrungspotential gegenüber der zentralisierten Auswertung angenommen.

Die Analyse der vollständig beobachteten Patienten zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis. In diese Analyse gingen alle Patienten ein, die die Therapie beziehungsweise die Studie nicht frühzeitig abgebrochen haben und keine weiteren schwerwiegenden Protokollverletzungen vorlagen. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der Auswertung nicht berücksichtigten Patienten nicht doch die vollständige/nahezu vollständige

Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 erreicht hätten, wurden durch das IQWiG für diesen Endpunkt 3 Sensitivitätsanalysen¹⁰ bezüglich der Ersetzung fehlender Werte durchgeführt. Hiermit wurde untersucht, wie unterschiedliche Szenarien zur Ersetzung fehlender Werte den Therapieeffekt von Propranolol beeinflussen; dies betraf 11 von 101 Patienten (10,9%) im Propranolol-Arm, 36 von 55 Patienten im Placebo-Arm (65,5%).

Sowohl in der Analyse der vollständig beobachteten Fälle als auch der drei Ersetzungsstrategien, inklusive derer, in denen die fehlenden Werte zuungunsten von Propranolol ersetzt wurden (Ersetzungsstrategie 1 und 3), wurde ein numerischer Vorteil zugunsten von Propranolol gesehen, ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Daher lässt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Propranolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Komplikationen des Zielhämangioms (funktionelle Beeinträchtigung, Ulzerationen und Blutungen)

Für den Endpunkt Komplikationen des Zielhämangioms - 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 - sind die Ergebnisse aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen ausschließlich qualitativ interpretierbar. Auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, ein größerer oder geringerer Nutzen besteht nicht ((RR 0,73; 95%-KI [0,17; 3,13]; p=0,788). Ein Zusatznutzen von Propranolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für diesen patientenrelevanten Endpunkt nicht belegt.

Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (im Gesicht; nicht im Gesicht)

Für die Endpunkte vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (im Gesicht) und Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (nicht im Gesicht) lagen keine verwertbaren Daten vor, da sich die Anzahl an Ereignissen nicht eindeutig im ITT-Prinzip aus den Angaben im Studienbericht ableiten ließ. Der Zusatznutzen von Propranolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der vollständigen Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms ist daher nicht belegt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie V00400SB 201 nicht untersucht. Ein Zusatznutzen von Propranolol lässt sich daher für diesen Endpunkt nicht ableiten. Das Nichtvorliegen dieser Daten hat jedoch, insbesondere vor dem Hintergrund der Tatsache, dass in der Studie mit Säuglingen eine Patientenpopulation untersucht wurde, in der eine solche Erhebung nicht zu erwarten ist, keinen Einfluss auf die Nutzenbewertung von Propranolol.

Nebenwirkungen

¹⁰ Zur Methodik der Ersetzungsstrategien, siehe IQWiG-Dossierbewertung A14-29, Seite 27

Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen in der Studie V00400SB 201 waren die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nur qualitativ interpretierbar. 97 der 101 Patienten im Propranolol-Arm (96%) und 43 von 55 (78,2%) der Patienten im Vergleichsarm zeigten mind. 1 unerwünschtes Ereignis.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Propranolol (3 von 101 Patienten (3,0%) im Propranolol-Arm vs. 6 von 55 Patienten (10,9%) im Vergleichsarm (RR 0,27; 95%-KI [0,07;1,05]; p 0,043). Erfasst wurden auch Ereignisse, die einer Verschlechterung des Hämangioms bzw. der Nichtwirksamkeit der Studienmedikation zuzuordnen waren. In der Gesamtschau ist daher eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich in den vorliegenden Daten kein größerer Schaden von Propranolol hinsichtlich des Abbruchs wegen unerwünschter Ereignisse zeigte. Ein größerer oder geringerer Schaden von Propranolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen) ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (6 von 101 Patienten (5,9%) im Propranolol-Arm vs. 3 von 55 Patienten (5,5% im Vergleichsarm (RR: 10,9; 95%-KI [0,28;4,19]; p=0,917). Für diesen Endpunkt war lediglich eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Propranolol kein größerer Schaden zeigte. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Propranolol hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen) nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen¹¹ sowie Diarrhoe¹² zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Propranolol (Infektionen/parasitäre Erkrankungen: 71 von 101 (70,3%) der Patienten im Propranolol-Arm vs. 23 von 55 (41,8%) Patienten im Vergleichsarm; RR:1,68; 95%-KI [1,20; 2,35]; p<0,001) / Diarrhoe: 28 von 101 (27,7%) der Patienten im Propranolol-Arm vs. 4 von 55 (7,3%) der Patienten im Vergleichsarm; RR: 3,81; 95%-KI [1,41; 10,31]; p=0,003). Auch unter Berücksichtigung der Richtung der Verzerrung zuungunsten von Propranolol lässt sich für diese unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ein potentieller Schaden von Propranolol für diese Endpunkte nicht gänzlich ausschließen. Es ergaben sich aus den verfügbaren Ergebnissen jedoch keine Anzeichen für einen Schaden infolge von Diarrhoe sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen in einer Größenordnung, die eine Herabstufung des Zusatznutzens von Propranolol rechtfertigen würden, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die meisten unerwünschten Ereignisse als nicht schwerwiegend eingestuft wurden und das Verhältnis des Auftretens von Diarrhoe

¹¹ Systemorganklasse des MedDRA

¹² Preferred Term (MedDRA bevorzugte Bezeichnung)

sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen in den Studienarmen in etwa dem Verhältnis der Behandlungsdauern in den beiden relevanten Studienarmen entsprach.

Für weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schlafstörungen, Bronchospasmus, Hypoglykämie, Bronchitis, Hypotonie und Bradykardie) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Propranolol.

Auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse zu den Nebenwirkungen läßt sich für Propranolol bei Patienten mit einem Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht, insgesamt kein größerer (oder geringerer) Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung (abwartendes Vorgehen)) ableiten, da aufgrund des bedeutsamen Unterschieds in den Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen lediglich eine qualitative Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen möglich war.

Fazit:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Propranolol bei Patienten mit einem Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als erheblich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung (abwartendes Vorgehen)) bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Heilung der Erkrankung erreicht wird.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen von ca. 1670 - 7000 GKV-Patienten zugrunde.

Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich, insbesondere liegen keine repräsentativen Angaben für eine weitergehende Differenzierung der Patientenzahlen nach Schweregraden der Hämangiome vor.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Propranolol (Hemangiol®) 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Da die Behandlung mit Propranolol zeitlich begrenzt ist, ist Verwurf zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Gemäß Fachinformation ist Propranolol 2-mal täglich über einen Zeitraum von 6 Monaten anzuwenden.

Für Prednisolon ist die Behandlungsdauer - insbesondere in Abhängigkeit vom Behandlungsergebnis - patientenindividuell unterschiedlich. Neben der erforderlichen systemischen Therapie können ggf. (zusätzlich) nicht-medikamentöse Maßnahmen (wie Operation, Kryotherapie oder Strahlentherapie) angezeigt sein. Die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu einer Behandlung mit Propranolol durchzuführenden nicht-medikamentösen Maßnahmen unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von den auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen, so daß eine (detaillierte) Darstellung der Therapiekosten dieser begleitenden nicht-medikamentösen Maßnahmen entfällt.

Das abwartende Vorgehen umfasst ein Behandlungsjahr.

Verbrauch:

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Propranolol 1 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf zwei Einzeldosen zu je 0,5 mg/kg), die in der 2. Behandlungswoche auf 2 mg/kg/Tag erhöht wird. Die Erhaltungsdosis für die kommenden 22 Wochen (Dauer der Behandlung: insgesamt 6 Monate) beträgt 3 mg/kg/Tag. Propranolol wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht. Der Beginn einer Behandlung mit Propranolol ist auf Kinder im Alter von 5 Wochen bis 5 Monaten beschränkt, so dass entsprechend der Zulassung eine Berücksichtigung der Altersgruppe ab 1. Monat (Mindestalter 5 Wochen) bis zum

vollendetem 10. Monat berücksichtigt wurde. Für die Ermittlung des Durchschnittsgewichts/der Durchschnittsgröße wurde der jeweilige geschlechter-gewichtete Mittelwert über die WHO-Angaben^{13,14} in der entsprechenden Altersklasse gebildet (Mädchen 51%, Jungen 49%) und wird gerundet dargestellt. Zur Berechnung des Verbrauchs von Propranolol wird demnach in der angegebenen Altersklasse von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 4,5 - 8,8 kg ausgegangen.

Der Verbrauch von Prednisolon ist patientenindividuell unterschiedlich, da die Dosierung und Behandlungsdauer u.a. vom Behandlungsergebnis abhängig sind. Die laut Leitlinien empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-5 mg/kg KG/Tag über 2 Wochen¹⁵. Nach Eintritt der klinisch erwünschten Wirkung wird mit der Dosisreduktion begonnen; die klinische Situation entscheidet über den vollständigen Dosisabbau oder die Notwendigkeit einer Erhaltungsdosis¹⁶.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z.B. EKG, Blutdruck-, Herzfrequenz- und Blutzuckerkontrollen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet. Die unterschiedliche Behandlungsdauer der einzelnen Therapieregime kann unterschiedliche Häufigkeiten dieser Leistungen bedingen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 22. Juli 2013, eingegangen am 23. Juli 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. August 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. September 2013 statt.

¹³ http://www.bfr.bund.de/cm/343/who_referenzkurven_fuer_das_wachstum_von_maedchen_z_werte.pdf.

¹⁴ http://www.bfr.bund.de/cm/343/who_referenzkurven_fuer_das_wachstum_von_jungen_perzentile.pdf

¹⁵ Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (2012): Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter. [Zugriff: Dezember 2014]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/006-100.html>.

¹⁶ Fachinformation Prednisolon acis, Stand Mai 2014.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 20. Februar 2014 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 7. August 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 29. August 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Propranolol im vorliegenden Anwendungsgebiet ist der 1. September 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. August 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Propranolol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. November 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2015 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Februar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	13. September 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. April 2014	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2014	Bestätigung/Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	6. Januar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Januar 2015 3. Februar 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken