



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

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16
5. Beschluss	18
6. Anhang	26
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B. Bewertungsverfahren	32
1. Bewertungsgrundlagen	32
2. Bewertungsentscheidung	32
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
2.2 Nutzenbewertung	32
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	32
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
2.2.4 Therapiekosten	33
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	41
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	43

5.1	Stellungnahme der Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH	43
5.2	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	85
5.3	Stellungnahme des Netzwerks interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V.	97
5.4	Stellungnahme des BPI e.V.....	116
5.5	Stellungnahme Dr. Kosch und Professor Schmittenbecher	125
5.6	Stellungnahme des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ)	144
5.7	Stellungnahme der Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)	154
5.8	Stellungnahme Dr. Léauté-Labrèze.....	174
5.9	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.	194
D.	Anlagen.....	216
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	216
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	237

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Wund- pflegemaßnahmen 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.

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.

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

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 (Hemangi-ol®) 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 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.

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

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.

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.

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

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 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.

⁸ EPAR, Seite 57

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, 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

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

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.

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

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

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 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.

¹¹ Systemorganklasse des MedDRA

¹² Preferred Term (MedDRA bevorzugte Bezeichnung)

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.

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.

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.

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

5. Beschluss



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 11.03.2015 B5

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						
Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhäangioms in Woche 24^a						
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
Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Zielhäangioms in Woche 24^g						
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
Komplikationen des Zielhäangioms (funktionelle Beeinträchtigung, Ulzerationen und Blutungen^{k,l})						
	101	4 (4,0) ^m	55	3 (5,5) ^m	0,73 [0,17; 3,13]	0,788 ^d
Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhäangioms (im Gesicht)						
Keine verwertbaren Daten ⁿ						
Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhäangioms (nicht im Gesicht)						
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)	-	-
<p>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.</p> <p>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 angenom-</p>						

	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>men, dass sie den Endpunkt nicht erreichen.</p> <p>g: Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der klinischen Untersuchungen und Fotodokumentation</p> <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 Hemangirol® (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 (Hemangirol®) 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 Um-

feld 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

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 geschlechtergewichtete 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung)				
Abwartendes Vorgehen	-	-	-	-
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 V

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V

⁹ 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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**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)
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

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						
Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 ^a						
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
Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 ^g						
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
Komplikationen des Zielhämangioms (funktionelle Beeinträchtigung, Ulzerationen und Blutungen ^{k, l})						
	101	4 (4,0) ^m	55	3 (5,5) ^m	0,73 [0,17; 3,13]	0,788 ^d
Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (im Gesicht)						
Keine verwertbaren Daten ⁿ						
Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (nicht im Gesicht)						
Keine verwertbaren Daten ⁿ						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie V00400SB 201 erhoben.						
Nebenwirkungen						
Unerwünschte Ereignisse (UE) ^l						
	101	97 (96,0)	55	43 (78,2)	k. A.	k. A.
Abbruch wegen UE ^l						
	101	3 (3,0)	55	6 (10,9)	0,27 [0,07; 1,05] ^o	0,043 ^d
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ^l						
	101	6 (5,9)	55	3 (5,5)	1,09 [0,28; 4,19]	0,917 ^d
UE von besonderem Interesse ^l						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	101	71 (70,3)	55	23 (41,8)	1,68 [1,20; 2,35]	< 0,001 ^m
Dianhoe (PT)	101	28 (27,7)	55	4 (7,3)	3,81 [1,41; 10,31]	0,003 ^m

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
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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- l: Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar; Darstellung der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignissen.
- m: IQWiG-Berechnung
- n: Die im Studienbericht dargestellten Daten sind nicht interpretierbar.
- o: IQWiG-Berechnung; asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.
- p: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Modul 4, Seite 128 ff.
- 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.
- r: IQWiG-Berechnung; Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3, s. IQWiG-Nutzenbewertung A14-29) angepasst; p-Werte asymptotisch.

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

ca. 1 670 bis 7 000 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 Hemangirol® (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 (Hemangirol[®]) 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)	2 376 – 4 646,4 mg ⁶
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung)				
Abwartendes Vorgehen	–	–	–	–
Prednisolon ³	2 – 20 mg	2 – 5 mg/kg KG/Tag über 2 Wochen, danach patientenindividuell unterschiedlich ⁴	40 – 2 000 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	–	–

² Nur bei leichteren Verläufen.

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

⁴ Zu Beginn der Therapie wird eine Dosierung von 2 bis 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 bis 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)).

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Prednisolon ^{3, 9}	11,58 € – 21,29 €	9,76 € – 18,70 € [1,77 € ⁷ ; 0,05 € – 0,82 € ⁸]

Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Propranolol	1 631,76 € – 2 991,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung)	
Abwartendes Vorgehen	-
Prednisolon ³	patientenindividuell unterschiedlich

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

⁹ Festbetrag

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. August 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Propranolol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Propranolol](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Propranolol

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Propranolol
- **Handelsname:** Hemangiolo®
- **Therapeutisches Gebiet:** infantiles Hämangiom (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pierre Fabre Dermatologie

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen
Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-09-01-D-128)

- [Modul 1 \(470.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-605/2014-08-29_Modul1_Propranolol.pdf)
- [Modul 2 \(556.4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-606/2014-08-29_Modul2_Propranolol.pdf)
- [Modul 3 \(2.1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-607/2014-08-29_Modul3A_Propranolol.pdf)
- [Modul 4 \(3.7 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-608/2014-08-29_Modul4A_Propranolol.pdf)
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(554.7 kB, PDF\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-609/Unterlage-nach-5Kap-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf>)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(195.5 kB, PDF\)](#) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-137/Informationen%20zur%20zVT_Propranolol.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Propranolol (Hemangirol®)

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.

Stand der Information: April 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen

Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(645.0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-610/2014-11-27_Nutzenbewertung_IQWiG_Propranolol.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2014
- Mündliche Anhörung: 12.01.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Propranolol - 2014-09-01-D-128*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2014** elektronisch an den G-BA
(nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Propranolol - 2014-09-*

01-D-128) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.01.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.01.2015 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Propranolol

Stand: 02.01.2015

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH	22.12.2014
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	18.12.2014
Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V.	19.12.2014
BPI e.V.	19.12.2014
Dr. Kosch und Professor Schmittenebecher	20.12.2014
Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ)	22.12.2014
Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)	22.12.2014
Dr. Léauté-Labrèze	22.12.2014
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.	22.12.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH	Fr. Pfeiffer Fr. Specht Hr. Dr. Huber Hr. Dr. O'Keefe
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Fr. Orben Hr. Dr. Rasch
Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V.	Hr. Dr. Schneider Hr. Prof. Rößler
BPI e.V.	Hr. Prof. Sträter Fr. Lietz
Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)	Hr. Dr. Franken
Dr. Kosch und Professor Schmittenebecher	Hr. Dr. Kosch
Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ)	Hr. Dr. Lawrenz

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH						
Fr. Pfeiffer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Specht	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Dr. Huber	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Hr. Dr. O'Keefe	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Fr. Orben	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V.						
Hr. Dr. Schneider	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Rößler	nein	ja	ja	ja	nein	nein
BPI e.V.						
Hr. Prof. Sträter	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Fr. Lietz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)						
Hr. Dr. Franken	ja	ja	nein	nein	ja	nein
Dr. Kosch und Professor Schmittenebecher						
Hr. Dr. Kosch	ja	ja	nein	ja	nein	nein
Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ)						
Hr. Dr. Lawrenz	nein	ja	ja	nein	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Datum	22. Dezember. 2014
Stellungnahme zu	Propranolol/ HEMANGIOL®
Stellungnahme von	Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH Jechtinger Str. 13 79111 Freiburg Kontakt: Dunja Pfeiffer Leitung Market Access/ Director Market Access Germany Tel.: 0049 (0) 761 45261525 Fax: 0049 (0) 761 45261505 E-Mail: dunja.pfeiffer@pierre-fabre.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Hemangiol[®] ist zugelassen zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 <p>Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen [1].</p> <p>Der aktive Wirkstoff von Hemangiol[®] ist der nicht-kardioselektive Betarezeptorenblocker Propranolol. In der Fachliteratur sind mehrere potentielle Wirkmechanismen von Propranolol beim proliferativen infantilen Hämangiom beschrieben (lokaler hämodynamischer Effekt, anti-angiogenetischer Effekt, proapoptotischer Effekt auf die Kapillarendothelzellen), die alle in enger Beziehung zueinander stehen.</p> <p>Mit Hemangiol[®] steht erstmalig eine zugelassene systemische Therapie zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome bei Säuglingen zur Verfügung.</p> <p>Hemangiol[®] enthält weder Zucker, noch Konservierungsstoffe oder Alkohol, sondern lediglich Wasser, Aromen und den ausgewählten Süßstoff Saccharin-Natrium und entspricht somit den Anforderungen an ein Kinderarzneimittel. Die Applikation erfolgt durch eine kalibrierte Oral-spritze, sodass auch eine sichere und flexible Dosierung gewährleistet wird [2].</p>	<p>Siehe ausführliche Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zu den jeweiligen Punkten, Seite 46 ff.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Zulassung für Hemangiol[®] wurde im April 2014 von der European Medicines Agency erteilt. Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, hat der pharmazeutische Unternehmer zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens zum 01. September 2014 ein Nutzendossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht</p> <p>Mit Propranolol (Hemangiol[®]) wurde zum ersten Mal ein Kinderarzneimittel der Nutzenbewertung unterzogen. Der Bericht des IQWiGs zur Nutzenbewertung wurde am 01.12.2014 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht</p> <p>Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH (im Folgenden als Pierre Fabre bezeichnet) hat in dem Dossier zur Nutzenbewertung einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die <i>gesamte Zielpopulation</i> angestrebt.</p> <p>Das Ergebnis der Nutzenbewertung des IQWiG lautet:</p> <p>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen <i>für die Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, welches einer systemischen Therapie bedarf und bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht.</i></p> <p>Für die Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, welches einer systemischen Therapie bedarf und lebens- oder funktionsbedrohend oder ulzeriert ist, Schmerzen verursacht oder auf einfache Wundpflegemaßnahmen nicht anspricht wurde <i>kein Zusatznutzen</i> anhand der von Pierre Fabre vorgelegten Unterlagen abgeleitet [3].</p> <p>Pierre Fabre begrüßt, dass die therapeutische Bedeutsamkeit von He-</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mangiol® mit der positiven Bewertung des IQWiG anerkannt wird.</p> <p>In dem vorliegenden Dokument möchte Pierre Fabre zu den folgenden allgemeinen Aspekten Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Besonderheiten der Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der regulatorischen und klinischen Sondersituation (Paediatric Use Marketing Authorisation) 2. Berücksichtigung der weiteren Unterlagen bei der Nutzenbewertung 	
<p><u>1. Besonderheiten der Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der regulatorischen und klinischen Sondersituation (Paediatric Use Marketing Authorisation)</u></p> <p>Darstellung im Bewertungsbericht des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG führt die Nutzenbewertung von Propranolol (Hemangiol®) gemäß seinen allgemeinen Methoden durch. Die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses sieht grundsätzlich für die Bewertung von Kinderarzneimitteln keine speziellen Regeln vor, wie dies zum Beispiel bei Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs) der Fall ist (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V: „Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden“)</p> <p>Somit werden in der vom IQWiG gewählten Vorgehensweise weder die regulatorischen noch die klinischen Besonderheiten von Kinderarznei-</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol bei Patienten mit einem Hämangiom höheren Schweregrades (lebens- oder funktionsbe-</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mitteln berücksichtigt.</p> <p><u>Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Eine gesonderte Umsetzung der Nutzenbewertung wäre an dieser Stelle denkbar.</p> <p>Zum einen ist die Entwicklung von Kinderarzneimitteln gesellschaftlich gewollt und politisch gefördert, was sich in der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006) [4] widerspiegelt und ebenfalls in die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit der Änderung vom Oktober 2011 Einzug fand [5]. Diese Änderung sah unter anderem vor, dass Arzneimittel, die nach dem 1. Januar 2011 eine Zulassung für die Kinder- und Jugendheilkunde (pädiatrische Verwendung) erhalten, Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gleichgestellt werden</p> <p>Zum anderen stehen die pharmazeutischen Unternehmer mit der Entwicklung von Kinderarzneimitteln einer besonderen Herausforderung gegenüber.</p> <p><u>Erläuterungen zum Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Hemangiol[®] ist zugelassen zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, welche einer systemischen Therapie bedürfen, bei Säuglingen und Kleinkindern und erhielt somit eine PUMA-Zulassung (paediatric use marketing authorisation), also eine Genehmigung zur pädiatrischen Verwendung für patentfreie Arzneimittel.</p> <p>Bei Hemangiol[®] handelt es sich um ein speziell für Kinder entwickeltes und zugelassenes Arzneimittel, welches eine kleinkindgerechte Zusammensetzung und Darreichungsform aufweist sowie eine anwenderfreundliche Applikation erlaubt.</p> <p>Propranolol zur Behandlung infantiler proliferativer Hämangiome wurde</p>	<p>drohendem 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 die Studie V00400SB 102 zwar mit Limitationen verbunden, u.a. aufgrund der geringen Patientenzahl (n = 23 Patienten). Wie im Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde jedoch weiter aufgeführt wird, stützen die Ergebnisse der Studie V00400SB 102 und dem</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erstmalig im Jahr 2008 von C. Léauté-Labrèze et al. beschrieben [6] und wird seitdem in hohem Maße „Off-label“ eingesetzt. Trotz bis April 2014 fehlender Zulassung für das oben genannte Anwendungsgebiet (und somit auch fehlender klinischen Daten für die pädiatrische Population), fand Propranolol Einzug in die nationale S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“, wo es als Therapie empfohlen und als Substanz mit Potenzial zur Ablösung von Prednisolon als Standardtherapeutikum beschrieben wird [7]. Dies spiegelt sich auch im deutschen Versorgungsalltag wider. So werden die Hämangiome an vielen deutschen Universitätskliniken (wie zum Beispiel Charité-Berlin, Würzburg, Heidelberg, Marburg, Kiel, Karlsruhe, Greifswald) erfolgreich mit Propranolol behandelt [8-15].</p> <p>Die „Off-label“-Anwendung wird gemäß der Leitlinie für gute Pharmakovigilanz Praxis (GVP) als Situation definiert, in der „ein Arzneimittel absichtlich für einen medizinischen Zweck nicht in Übereinstimmung mit der autorisierten Produktinformation verwendet wird“.</p> <p>Diese Art der Anwendung außerhalb des genehmigten Anwendungsgebiets kommt häufig in der pädiatrischen Population vor und stellt sowohl den Arzt als auch die Eltern des zu behandelnden Kindes vor rechtliche sowie Anwendungsprobleme. Dazu zählen zum Beispiel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezielle Aufklärung und Einverständniserklärung der Eltern ist erforderlich • Abrechnung nur über GOÄ-analoge Abrechnung möglich • Genaue Dosierung kann nicht immer gewährleistet werden • Compliance-Problematik aufgrund der nicht kleinkindergerechten Darreichungsform 	<p>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}.</p> <p>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.</p> <p>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 - schwerstkranke 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 Nutzenbe-</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Systematische Pharmakovigilanz ist in der Regel auch problematisch <p>Der Gesetzgeber reagierte auf zulassungsüberschreitende Einsätze der Arzneimittel in der Pädiatrie und die damit verbundene Problematik mit dem Erlass der „Verordnung über Kinderarzneimittel“ (Pediatric Regulation EC/1901/2006 [4]). Ziel dieser Verordnung ist es, die Erhebung von Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel speziell für die pädiatrische Population für pharmazeutische Unternehmer verpflichtend zu machen.</p> <p>Die Zulassungsstudien an Kindern unterliegen jedoch strengeren ethischen Bewertungskriterien, so ist die Studienpopulation möglichst klein zu wählen und unnötige Studien sind zu vermeiden. Damit stehen die Hersteller besonderen Herausforderungen gegenüber.</p> <ol style="list-style-type: none">1) Ein starker Einbezug der bereits vorhandenen Daten aus der Fachliteratur wird gefragt, obwohl viele Publikationen eine niedrige Evidenzstufe aufweisen oder von geringer Qualität sind.2) Häufig kommt kein geeigneter Komparator für die pädiatrische Population in Frage, somit kann keine vergleichende Studie durchgeführt werden. <p>Somit ist den pharmazeutischen Unternehmen häufig nur ein limitiertes Studienprogramm in der pädiatrischen Population zur Datenerhebung erlaubt. Das wird auch am Beispiel von Buccolam[®] - einem Arzneimittel zur Behandlung langer anhaltender, akuter Krampfanfälle bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen - deutlich, wo eine arzneimittelrechtliche Zulassung bereits auf Basis einer Phase-II-Studie erfolgte [16].</p> <p>Unter Berücksichtigung der spezifischen Anforderungen der European</p>	<p>wertung 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 abzu- sehen, 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.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medicines Agency für die pädiatrische Population wurde die Zulassungsstudie V00400SB 201 von Pierre Fabre im adaptiven Design (kombinierte Phase-II/III-Studie mit Dosisfindung) durchgeführt, um so die Studienpopulation zu möglichst gering zu halten. Kinder mit lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom sowie ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/ oder nicht auf einfache Wundpflege-maßnahmen anspricht, von der Studie ausgeschlossen werden, da eine Randomisierung in den Kontrollarm bei diesen Patienten ethisch nicht vertretbar wäre (<i>„It was stated in the parallel advice EMA/FDA meeting minutes that the presence of a placebo control in the phase II/III pivotal study did not allow, for ethical reasons, the inclusion of high risk IH: life- or function-threatening and ulcerated IH [with pain and lack of response to simple wound care measures]. The FDA stated that the inclusion of IH patients of moderate severity would not preclude approval in patients with more severe lesions.”</i>) [1].</p> <p>Mit Entwicklung von Hemangiol[®] liegt nun ein spezifisch für Kinder zugelassenes („On-label“) Arzneimittel vor, welches in seiner Zusammensetzung und Darreichungsform kleinkindgerecht ist und zudem eine flexible Dosierung erlaubt.</p> <p>Hemangiol[®] enthält weder Zucker, noch Konservierungsstoffe oder Alkohol, sondern lediglich Wasser, Aromen und den ausgewählten Süßstoff Saccharin-Natrium und hält dadurch die Sicherheits-Richtlinien für Kinderarzneimittel ein</p> <p>Die Darreichungsformen der Kinderarzneimittel müssen zahlreichen Anforderungen genügen: zum einen müssen diese sehr flexibel dosierbar sein, damit die Dosis für Säuglinge und die Kleinkinder individuell an das Körpergewicht angepasst werden kann. Darüber hinaus muss die Darreichungsform geschmacklich akzeptabel sein, um die Compliance der Säuglinge und der Kleinkinder zu erhöhen.</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hemangiol[®] liegt als eine klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit einem fruchtigen Geruch vor. Die Applikation erfolgt durch eine kalibrierte Oralspritze, durch deren Anwendung eine genaue Dosierung ermöglicht wird. Die Lösung wird während oder direkt nach der Mahlzeit verabreicht und kann direkt in den Mund des Kindes gegeben oder mit einer kleinen Menge Säuglingsmilch oder altersgerechtem Apfel- und/oder Orangensaft verdünnt werden.</p> <p>Mit dem klinischen Entwicklungsprogramm liegen nachgewiesene aussagekräftige Daten (mitunter aus einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studie) zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und zu dem Sicherheitsprofil von Hemangiol[®] vor. Neben der vorgelegten Evidenz sollten die kleinkindgerechte Zusammensetzung und Darreichungsform sowie die anwenderfreundliche Applikationsform, die eine flexible Dosierung erlaubt, bei der Bewertung des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Die Berücksichtigung der regulatorischen und der klinischen Sondersituation bei der Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol (Hemangiol[®]) ist sachgerecht.</p>	
<p>2. <u>Berücksichtigung weiterer Unterlagen für die Nutzenbewertung</u></p> <p><u>Darstellung im Bewertungsbericht des IQWiG:</u></p> <p>Die von Pierre Fabre vorgelegten weiteren Untersuchungen wurden in die Nutzenbewertung von Propranolol (Hemangiol[®]) nicht eingeschlossen, da sie nicht dazu geeignet sind, einen Zusatznutzen von Hemangiol[®] im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu</p>	Siehe Ausführungen, Seite 46 - 49

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bewerten.</p> <p><u>Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Den von Pierre Fabre vorgelegten weiteren Untersuchungen liefern zusätzliche Aspekte, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol (Hemangiol®) für die gesamte Zielpopulation beitragen.</p> <p><u>Erläuterungen zum Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol (Hemangiol®) legt Pierre Fabre im Abschnitt 4.3.1 „Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ die Ergebnisse der Zulassungsstudie V00400SB 201 vor, welche eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische adaptive Phase-II/III Studie ist.</p> <p>Das Studiendesign wurde im Rahmen der wissenschaftlichen Beratungsgespräche gemeinsam mit FDA und EMA entwickelt [17, 18]. Dieses schloss Patienten mit sofortigem Behandlungsbedarf von der Studienteilnahme aus, da die Randomisierung in den Placeboarm der Studie ethisch nicht vertretbar ist. So wurden Kinder mit einem lebens- oder funktionsbedrohenden Hämangiom sowie einem ulzerierten Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/ oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht, von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Für die Patienten mit solchen Hämangiomen von klinisch schwererer Intensität liegen ebenfalls klinische Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor, die nicht ignoriert werden sollten und wertvolle Aussagen zu dem zu bewertenden Arzneimittel liefern. Diese präsentiert Pierre Fabre im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die europäische Zulassungsbehörde forderte ebenfalls den Nachweis zur Wirksamkeit von Hemangiol® bei Patienten mit ulzerierten, funktions- oder lebensbedrohenden Hämangiomen neben der eigentlichen Zulassungsstudie V00400SB 201. Diese Evidenz setzte sich aus folgenden Unterlagen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Daten aus anderen (unkontrollierten) Studien von Pierre Fabre, die die Teilnahme der Patienten mit Hämangiomen eines höheren Schweregrades erlauben- Daten aus dem Compassionate Use Programm- Daten aus der systematischen Literaturrecherche <p>Die EMA hat die von Pierre Fabre in den Zulassungsunterlagen vorgelegte Evidenz geprüft und hat auf dieser Basis im Assessment Report folgendes festgestellt (S. 57 und S.84 [1]):</p> <p>Die Studie V00400SB201 zeigt die Wirksamkeit von Propranolol in der Dosis von 3 mg/kg KG/Tag bei einer Behandlungsdauer von 6 Monaten. Die Zulassungspopulation wurde überarbeitet. Die vorgelegten Daten waren dazu geeignet, von der Zulassungsstudie auf Patienten mit schweren Hämangiomen („high risk patients“) zu extrapolieren. <i>Die zur Zulassung vorgelegte Evidenz ist daher geeignet, die Wirksamkeit von Hemangiol® im gesamten Anwendungsgebiet zu zeigen.</i></p> <p><i>(„The target population has been redefined and the Applicant had performed further analysis of available data to sustain the extrapolation of the pivotal study results to the high risk patients.“)</i></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol (Hemangiol®) bei Patienten mit einem lebens- oder funktionsbedrohenden Hämangiom sowie einem ulzerierten Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht, zieht Pierre Fabre die „weiteren Untersuchungen“ heran. Diese setzen sich zusammen aus:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Studie V00400SB102 von Pierre Fabre2) Compassionate Use Program3) Daten aus der systematischen Literaturrecherche <p>Im Folgenden sollen die weiteren Untersuchungen kurz erläutert werden:</p> <p>1) Studie V00400SB102 von Pierre Fabre</p> <p>Bei der Studie V00400SB102 von Pierre Fabre handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Studie, in der primär die Pharmakokinetik von Hemangirol[®] in der finalen Dosierung 3 mg/kg KG/Tag in einem Behandlungszeitraum von 12 Wochen untersucht wurde [19]. Da es sich bei dieser Studie um eine einarmige Studie handelt, war auch der Einschluss der Patienten mit einem infantilen, proliferativen Hämangiom, welches einer systemischen Therapie bedarf und funktionsbedrohend und/oder ulzeriert ist, neben den Patienten mit einem Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht, erlaubt.</p> <p>Die Patienten mit lebensbedrohenden Hämangiomen sowie systemisch oder operativ vorbehandelte Patienten waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>2) Compassionate Use Program</p> <p>Seit dem 13.04.2010 erlaubt die ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) die Abgabe von Hemangirol[®]</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Behandlung von Kindern mit proliferativem infantilem Hämangiom im Rahmen des Compassionate Use Programs in Frankreich. In diesem Programm werden auch Kinder mit lebensbedrohenden, funktionseinschränkenden oder ulzerierten Hämangiomen, welche einer systemischen Therapie bedürfen, mit Hemangioli® behandelt.</p> <p>Bis zu dem Zeitpunkt der Dossiererstellung haben 224 Ärzte im Rahmen des Compassionate Use Programs Kindern mit proliferierenden Hämangiomen, welche einer systemischen Therapie bedürfen, Hemangioli® verordnet. Die Datenerhebung erfolgt ausschließlich durch die behandelnden Ärzte, die anhand normierter Formulare an Pierre Fabre berichten</p> <p>Pierre Fabre hat im Dossier zur Nutzenbewertung die Daten von 906 Kindern auf der Grundlage des zu dem Zeitpunkt aktuellsten Zwischenberichtes (Temporary Authorisation for Use (ATU) Report Nr. 6 [20]) dargestellt. Inzwischen (seit dem 05.12.2014) ist die finale Version des Berichts verfügbar, die kumulative Daten von Beginn des Programms (13.04.2010) bis zum 31.07.2014 zusammenfasst [21].</p> <p>In diesem Zeitraum wurden insgesamt 1645 Kinder - der Großteil von den lebens-, funktionsbedrohende oder ulzerierte Hämangiome aufwies - für die Behandlung mit Hemangioli® angemeldet, wovon ca. 700 die Behandlung mit Hemangioli® mit Angabe des Grundes beendet haben. Der häufigste Grund (n=584; 83,8%) für das Beenden der Behandlung ist die gute Wirksamkeit („good efficacy“) von Hemangioli®.</p> <p>Bei dem Compassionate Use Program handelt es sich zwar um keine klinische Studie, sondern um die sogenannten „individuellen Heilversuche“ der behandelnden Ärzte mit einem zu dem Zeitpunkt noch nicht</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugelassenen Arzneimittel. Obwohl nicht systematisch erhoben und hoch verzerrt, liefert diese Untersuchung dennoch aussagekräftige Daten von mehr als 1645 Patienten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und zum Sicherheitsprofil von Hemangirol[®], die in einem realistischen medizinischen Versorgungskontext erhoben wurden und bei der vorliegenden Nutzenbewertung nicht unbeachtet bleiben dürfen.</p> <p>Diesen Standpunkt hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Niederschrift zu dem am 13. September 2013 zwischen ihm und Pierre Fabre stattgefundenen Beratungsgespräch festgehalten: „Daten aus dem Compassionate Use Programm können ebenfalls im Dossier abgebildet werden. Das Verzerrungspotential und die damit verbundene Wahrscheinlichkeit der Aussagen sollte im Dossier diskutiert werden. Die Bewertung dieser Daten ist ebenfalls Bestandteil der Bewertung.“</p> <p>3) Daten aus der systematischen Literaturrecherche</p> <p>Mit der Studie V00SB102 und dem Compassionate Use Programm präsentiert Pierre Fabre zusätzlich Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Propranolol (Hemangirol[®]) bei Kindern mit funktionsbedrohenden Hämangiomen und ulzerierten Hämangiomen, die Schmerzen verursachen und/ oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen ansprechen. Da die vorgelegten Unterlagen eine niedrige Evidenzstufe aufweisen, sollte im Rahmen der systematischen Literaturrecherche nach Publikationen eines höheren Evidenzgrades gesucht werden, die die oben genannte Patientenpopulation beschreiben.</p> <p>Da die bereits durchgeführte systematische Literaturrecherche nach RCTs im Abschnitt 4.3.1 keine Treffer ergab, wurden die Einschlusskri-</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>terien für die systematische Literaturrecherche im Abschnitt 4.3.2.3. neu formuliert. Nach diesen neuen Kriterien war unter anderem der Einschluss der Studien mit einer von der Zulassung abweichenden Dosierung oder Behandlungsdauer erlaubt.</p> <p>Die systematische Literaturrecherche ergab 3 Treffer [22-24], wovon eine Publikation aufgrund eines sehr hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zugunsten von Propranolol nicht im Dossier zur Nutzenbewertung dargestellt wurde [24].</p> <p>Somit legt Pierre Fabre für den Nachweis des Zusatznutzens von Hemangirol® bei Kindern mit einem proliferativen Hämangiom, welches einer systemische Therapie bedarf und einen klinisch höheren Schweregrad aufweist, mit den „weiteren Untersuchungen“ die <i>best verfügbare</i> Evidenz vor, was seiner Ansicht nach ein gesetzeskonformes Vorgehen laut der Arzneimittel- Nutzenbewertungsverordnung ist (§ 5 Abs. 3 Satz 3-5 AM-NutzenV):</p> <p>„Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die <i>Zulassungsstudien</i> zugrunde zu legen. Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der GBA weitere Nachweise verlangen. <i>Sofern es unmöglich oder unangemessen</i> ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der <i>best verfügbaren Evidenzstufe</i> einzureichen“</p> <p>Die Vorlage von Studien höherer Evidenzstufe für Kinder mit Hämangiomen höheren Schweregrades ist nicht möglich, da eine placebokontrollierte Studie mit solchen Patienten ethisch nicht vertretbar ist. Eine aktivkontrollierte Studie ist ebenfalls nicht durchführbar, da kein weiterer Komparator für das Indikationsgebiet „proliferatives infantiles Hämangi-</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>om, welches einer systemischen Therapie bedarf“ zugelassen ist.</p> <p>Das wird ebenfalls anhand der Tatsache deutlich, dass bei der Suche in Studienregistern in Deutschland nur klinische Studien im einarmigen Design mit Propranolol vorzufinden sind. Zum Beispiel wurde eine Studie des Wettbewerbers (InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH, EudraCT 2010-019754-41) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Propranolol, in der Kleinkinder mit schweren, proliferierenden Hämangiomen behandelt wurden, ohne Komparator durchgeführt [25].</p> <p>Das ist ebenfalls der Fall bei einer an der Hannover Medical School durchgeführten Studie, die mitunter Säuglinge im Alter von einem bis acht Monaten mit „problematischen“ Hämangiomen - die zur Funktionsbeeinträchtigung an Händen, Füßen und Genitalien führen - einschließt (NCT01211080) [26].</p> <p>Darüber hinaus lautet § 7 Abs.2 Satz 6 AM-NutzenV:</p> <p>„Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des AM <i>nicht</i> widersprechen“.</p> <p>Wie oben bereits erläutert sah die EMA die von Pierre Fabre vorgelegten Daten als geeignet an, um die Angaben zur Wirksamkeit von der Zulassungsstudie auf Patienten mit schweren Hämangiomen zu extrapolieren. Folgend heißt es im Assessment Report zu Hemangiol® (S. 57 und S.84 [1]):</p> <p>„Die zur Zulassung vorgelegte Evidenz ist daher geeignet, die Wirksamkeit von Hemangiol® im gesamten Anwendungsgebiet zu zeigen“.</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die therapeutische Wirksamkeit eines Arzneimittels ist definiert als seine Eigenschaft, partielle oder vollkommene Heilung eines pathologischen Zustandes anzuregen. Diese wird im Rahmen der Studie V00400SB 201 durch den primären Endpunkt „vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ abgebildet.</p> <p>Das IQWiG bewertete die für diesen Endpunkt erzielten Ergebnisse als maßgebend für die Bewertung des Zusatznutzens von Hemangiol® und stellte erheblichen Zusatznutzen für die in der Studie V00400SB 201 erfasste Population fest. Da gemäß den Zulassungsunterlagen, die Wirksamkeit von Hemangiol® auf die gesamte Population des Anwendungsgebietes attestiert ist, lässt sich daraus schließen, dass der erhebliche Zusatznutzen von Propranolol ebenfalls auf die gesamte Population abzuleiten ist.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Nach § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV „darf die Bewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des AM nicht widersprechen“. Die EMA attestierte die Wirksamkeit Hemangiol® gegenüber Placebo für die gesamte Population des Anwendungsgebietes auf Basis von vorgelegten Unterlagen.</p> <p>Die Wirksamkeit von Hemangiol® wird durch die Rückbildung des Hämangioms abgebildet. Für diesen Punkt sah das IQWiG einen Zusatznutzen von Hemangiol® im Vergleich zum abwartenden Vorgehen auf Basis der gleichen Studie, mit der auch die Wirksamkeit von der Zulassungsbehörde für die gesamte Zielpopulation festgestellt wurde. Gilt der im Rahmen der Nutzenbewertung festgestellte Zusatznutzen lediglich für die Patienten mit einem Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht, als belegt, so widerspricht das der Entscheidung der EMA.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt 2.3.2, 2.4.1, 2.4.3, ff Seite 13 ff.	<p><u>Darstellung im Bewertungsbericht des IQWiG:</u> Das IQWiG konkretisiert die Benennung des ursprünglich festgelegten primären Endpunktes der Studie V00400SB 201 und führt durchgehend folgende Bezeichnung in seinem Bewertungsbericht: „vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24“.</p> <p>Hierfür liefert das IQWiG die Begründung, dass die zentralisierte Auswertung anhand von Fotografien ausschließlich eine Beurteilung der Veränderung der sichtbaren (oberflächlichen) Komponente des Hämangioms ermöglicht.</p> <p><u>Standpunkt von Pierre Fabre</u></p> <p>Der primäre Endpunkt wird in den Studienunterlagen der Zulassungsstudie V00400SB201 als „treatment success, defined as a centralized assessment of complete/nearly complete resolution of the target IH at Week 24“ bezeichnet und im Dossier von Pierre Fabre als „<i>Behandlungserfolg, definiert als vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24</i>“ übersetzt.</p> <p>Dabei werden Daten präsentiert, die mittels zentralisierter Auswertung anhand von Fotografien durch zwei verblindete geschul-</p>	<p>Die der Auswertung des im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Endpunktes <i>Behandlungserfolg, definiert als vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24</i> 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 wurde: Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24.</p> <p>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, 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 abbrechen sowie solche, die nicht erlaubte Medikation eingenommen haben, wurden in dieser Auswertung als</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>te Experten erhoben wurden.</p> <p>Die vom IQWiG vorgenommene Konkretisierung der Benennung ist nicht angemessen.</p> <p><u>Erläuterungen zum Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Pierre Fabre hat im Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung ausführlich beschrieben, dass die Kriterien für die erfolgreiche Darstellung des Behandlungserfolgs des infantilen Hämangioms (auch in unterschiedlichen klinischen Ausprägungen/Phasen) sorgfältig ausgesucht wurden.</p> <p>Mit der Studie V00400SB 201 wurde erstmalig von Pierre Fabre in Zusammenarbeit mit der Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) ein Endpunkt in der Indikation „proliferatives infantiles Hämangiom“ etabliert.</p> <p>Ursprünglich wurde die „Stabilisierung/Verbesserung (stabilization/ improvement) des infantilen Hämangioms in Woche 24 im Vergleich zum Basiswert“ von Pierre Fabre im Rahmen der Studienplanung als Behandlungserfolg definiert. Daraufhin schlug das Paediatric Committee (PDCO) der EMA vor, nur die „Verbesserung des Hämangioms“ zur Betrachtung des Behandlungserfolgs heranzuziehen und diese anhand von standardisierten Fotografien zentralisiert und verblindet auszuwerten. Auf Anforderung der FDA sollte der Behandlungserfolg mithilfe strengerer Kriterien bewertet werden, wie zum Beispiel „Voll-</p>	<p>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.</p> <p>Dies führt insgesamt dazu, dass trotz eines hohen Verzerrungspo-</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ständige oder schnelle Rückbildung“ („full or rapid substantial resolution“) des infantilen Hämangioms.</p> <p>Infolgedessen definierte Pierre Fabre in Zusammenarbeit mit einer externen Beratungskommission aus Experten auf dem Gebiet des infantilen Hämangioms nach einer umfangreichen Auswertung der Daten aus dem „Off-Label-Use“ von Propranolol den primären Endpunkt zur Bewertung des Behandlungserfolges als „Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24 im Vergleich zum Basiswert“ („complete/nearly complete resolution in week 24 compared to baseline“).</p> <p>Die Operationalisierung/ Auswertung dieses Endpunkt erfolgte anhand von Fotografien, die von zwei unabhängigen Prüfern beurteilt wurden. Dabei wurden jeweils zwei Fotografien vom Zielhämangiom zu vordefinierten Zeitpunkten (hier Woche 12 und Woche 24) aufgenommen. Eine Aufnahme wurde aus der Ebene parallel zum Hämangiom (frontale Aufsicht) und eine weitere von der Seite gemacht, sodass auch die Dicke des Hämangioms erfasst werden konnte.</p> <p>Die Fotografien wurden gemäß einem detaillierten, standardisierten Protokoll angefertigt, welches Vorgaben bezüglich der Farbgebung und der Größe der Aufnahme, der Belichtung und des Hintergrunds des aufzunehmenden Objektes, der Position des Patienten sowie des Winkels und des Abstandes zwischen der Kamera und dem Patienten umfasste.</p>	<p>tentials 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.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Den Prüfern wurden dann jeweils zwei Aufnahmen pro Patient vorgelegt: die erste zu Beginn der Therapie (baseline) und die zweite zu dem zu bewertenden Zeitpunkt (Woche 12 oder Woche 24). Der Prüfer hatte lediglich - nach den während der Prüferschulung definierten Kriterien - zu entscheiden, ob auf der später aufgenommenen Fotografie eine „vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung“ des Hämangioms festzustellen ist.</p> <p>Um die Objektivität und die Reproduzierbarkeit der zentralisierten Auswertung zu erhöhen wurden strenge Prüfprotokolle aufgelegt, die unter anderem die Schulung der Prüfer, die Bewertung der Übereinstimmung der Ergebnisse der beiden Prüfer und Beratungssitzungen im Falle einer starken Diskrepanz zwischen den Beurteilungen der Prüfer vorsahen.</p> <p>Infolgedessen ist Pierre Fabre der Meinung, dass der primäre Endpunkt „vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ objektiv die klinische Entwicklung des Hämangioms abbildet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie V00SB201 ist definiert als „vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“. Diese Bezeichnung ist durchgängig im Bewertungsbericht zu verwenden.</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt 2.3.2, 2.4.1, 2.4.3 ff Seiten 13 ff	<p><u>Darstellung im Bewertungsbericht des IQWiG:</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht das IQWiG in seinem Bericht einen weiteren Endpunkt der Kategorie Morbidität heran, der als „vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24“ bezeichnet wird. Dabei werden Daten ausgewertet, die auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der klinischen Untersuchungen und Fotodokumentation erhoben wurden.</p> <p>Darüber hinaus führt das IQWiG aus, dass es sich keine Hinweise darauf finden, dass die Beurteilung durch den Prüfarzt im Vergleich zur zentralisierten Auswertung von Fotografien ein höheres Verzerrungspotenzial aufweist.</p> <p><u>Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Der sekundäre Endpunkt „vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 (Beurteilung durch den Prüfarzt) ist aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für die Bewertung des Zusatznutzens wenig aussagekräftig.</p> <p><u>Erläuterungen zum Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Die Erhebung mancher sekundärer Endpunkte der Studie V00400SB 201 erfolgte zusätzlich zur zentralisierten Auswertung anhand der Bewertung der Prüfarzte und/oder der Eltern der behandelten Kinder. Auf die Darstellung dieser Daten wurde im</p>	<p>Der Endpunkt <i>Vollständige/nähezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24</i> 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 verblendet waren, wird abweichend vom pharmazeutischen Unternehmer kein größeres Verzerrungspotential gegenüber der zentralisierten Auswertung angenommen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dossier verzichtet, da sie einen hohen Verzerrungsgrad aufweisen.</p> <p>Zwar ist die Tatsache korrekt, dass der Prüfarzt die Zielhämangiome nicht nur visuell, sondern auch durch Abtasten beurteilt, dennoch kann bei dieser Art der Datenerhebung nicht von Objektivität und Unabhängigkeit der Ergebnisse ausgegangen werden.</p> <p>Neben der Erhebung der „vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung in Woche 24“ war der Prüfarzt auch für die Erhebung weiterer Endpunkte zuständig, wie zum Beispiel „unerwünschte Ereignisse“, „vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms“ und „Compliance“. Somit lagen dem Prüfarzt viele Zusatzinformationen vor, sodass die Unabhängigkeit der Ergebnisse nicht gewährleistet werden konnte.</p> <p>Außerdem lagen ihm klinische Informationen über den Zustand der Patienten zu allen Zeitpunkten der Besuche im Studienzentrum (Tag 7, Tag 14, Tag 21, Woche 5, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24) vor, im Gegensatz zu den unabhängigen Prüfern, die zentralisiert die Fotografien zu Therapiebeginn und Woche 12 bzw Woche 24 auswerteten. An dieser Stelle muss von einer Beeinträchtigung der Objektivität des Prüfarztes ausgegangen werden.</p>	<p>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%).</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus müssen die potentiellen interzentrischen Diskrepanzen der Bewertung berücksichtigt werden, da insgesamt 59 Prüfarzte aus 16 Ländern in die Durchführung der Studie V00400SB 201 involviert waren.</p> <p>Außerdem war für diese Art der Auswertung keine Ersetzungsstrategie der fehlenden Werte im Studienprotokoll vorgesehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Endpunkt „vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhäangioms in Woche 24“(Beurteilung durch den Prüfarzt) wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol (Hemangirol®) herangezogen.</p>	
Abschnitt 2.3.2, 2.4.1 Seiten 16, 19 ff	<p><u>Darstellung im Bewertungsbericht des IQWiG:</u></p> <p>Die quantitativen Endpunkte „Änderung des maximalen Durchmessers des Häangioms“, „Änderung der Flächenausdehnung des Häangioms“, „Änderung der Farbe des Häangioms“ wurden vom IQWiG einzeln nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen</p> <p>Im Bewertungsbericht heißt es: „...die Betrachtung dieser einzelnen Komponenten deutet zwar auf eine Verbesserung hin, ist jedoch nicht mit einer Rückbildung und Heilung gleichzusetzen“.</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p> <p>Die Endpunkte „Änderung des maximalen Durchmessers des Häangioms“, „Änderung der Flächenausdehnung des Häangioms“, „Änderung der Farbe des Häangioms“ wurden einzeln nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da die Betrachtung dieser einzelnen Komponenten zwar auf eine Verbesserung hindeutet, nicht jedoch mit einer Rückbildung und Heilung gleichzusetzen ist. Für die vollständige Beurteilung des Behandlungserfolgs ist eine gemeinsame Betrachtung der Verbesserung aller Aspekte des Häma-</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Die quantitativen Endpunkte „Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms“, „Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms“, „Änderung der Farbe des Hämangioms“ sind patientenrelevant, da diese dazu geeignet sind, klinisch die Rückbildung des Hämangioms zu bewerten und <i>sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.</i></p> <p><u>Erläuterungen zum Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Das am frühesten erfassbare Kriterium bei der Rückbildung der Hämangiome ist die allmähliche Veränderung der Farbe von intensiv-rot über grau-rötlich und später zu grau und hautfarben. Gleichzeitig wird es flacher und kleiner, das heißt das Volumen und die Fläche des Hämangioms verändern sich [27].</p> <p>In der Studie V00400SB 201 wurde eine stärkere Änderung der Farbe und der Flächenausdehnung des Hämangioms in Woche 24 im Hemangiol[®]-Arm festgestellt. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen waren statistisch hoch signifikant.</p> <p>Die Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms war zwar im Hemangiol[®]-Arm deutlich größer, aber statistisch nicht signifikant unterschiedlich zum Kontrollarm der Studie. Das lässt sich allerdings dadurch erklären, dass die Hämangiome keine perfekte Kreisform aufweisen. Während des Heilungs-</p>	<p>ngioms notwendig, was bereits über andere Endpunkte (z. B. vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24) erfolgt.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>prozesses schrumpfen sie an den Rändern ein. So verringert sich die Fläche signifikant ohne dass sich der maximale Durchmesser deutlich verändert.</p> <p>Bei allen drei Endpunkten handelt es sich um die Erfassung geometrischer Veränderungen, die mit einer Rückbildung des Hämangioms einhergehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die quantitativen Endpunkte „Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms“, „Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms“, „Änderung der Farbe des Hämangioms“ sind <i>patientenrelevant und werden zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</i></p>	
Abschnitt 2.4.1, 2.4.3, 2.5.2 Seiten 8, 19, 30 ff	<p><u>Darstellung im Bewertungsbericht des IQWiG:</u></p> <p>Bei der zusammenfassenden Betrachtung des Zusatznutzens führt das IQWiG die während der Studie V00400SB 201 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Diarrhö auf der Seite der negativen Effekte auf. Diese Nebenwirkungen werden vom IQWiG nur qualitativ aufgrund der Unsicherheiten der Ergebnisse betrachtet. An dieser Stelle heißt es dennoch im Bewertungsbericht: <i>„Ein größerer Schaden ist nicht ausgeschlossen“</i></p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Zwar traten während der Studie V00400SB 201 bei mehr Patienten des Hemangiol®-Arms spezifische unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Ereignisse sowie Diarrhö auf, dennoch ist <i>ein größerer oder geringerer Schaden aufgrund der Hemangiol®-Behandlung in diesen Kategorien nicht belegt</i>, da die Ergebnisse zuungunsten von Hemangiol® verzerrt sind. Darüber hinaus ist die vom IQWiG dargestellte Auswahl an spezifischen Nebenwirkungen unklar und ergebnisgesteuert. Der kausale Zusammenhang von präsentierten unerwünschten Ereignissen mit Hemangiol® ist unwahrscheinlich.</p> <p><u>Erläuterungen zum Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Die Darstellung der spezifischen Nebenwirkungen (Bronchospasmus, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Diarrhö) wurde vom IQWiG auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie V00400SB 201 und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz vorgenommen. Somit wurden nur solche unerwünschte Ereignisse dargestellt, die unterschiedlich häufig bei den Patienten der beiden Studienarme aufgetreten sind und zudem patientenrelevant sind. Diese Vorgehensweise ist ergebnisgesteuert und für die Abwägung des Schadens nicht geeignet.</p> <p>Pierre Fabre stellt in seinem Dossier solche spezifischen Ne-</p>	<p>55 (78,2%) der Patienten im Vergleichsarm zeigten mind. 1 unerwünschtes Ereignis.</p> <p><i>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>benwirkungen dar, die in der Fachinformation zu Hemangioli® als „sehr häufig“ gekennzeichnet sind [28] und zudem aus der „Off-label“-Anwendung und Fachliteratur als potentielle Risikofaktoren bekannt sind. Neben den vom IQWiG beschriebenen spezifischen unerwünschten Ereignissen Infektionen und Infestationen, Bronchospasmus und Diarrhö wurden im Dossier Ergebnisse zu Hypoglykämie, Bradykardie und Hypotonie präsentiert. Für die letzteren Kategorien lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen der Studie vor, was ebenfalls ein wichtiger Aspekt in der Bewertung des Schadens ist.</p> <p>Für die spezifischen unerwünschten Ereignisse: Infektionen und Infestationen, Bronchospasmus und Diarrhö lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Hemangioli® vor. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss aber berücksichtigt werden, dass im Kontrollarm deutlich mehr Patienten die Behandlung frühzeitig abgebrochen haben. Somit betrug die mediane Behandlungszeit („exposure time“) der Patienten im Kontrollarm nahezu ein Drittel der Behandlungszeit der mit Hemangioli® behandelten Patienten.</p> <p>Das IQWiG gibt in seinem Bericht zur Nutzenbewertung an: „Das Verhältnis des Auftretens von Diarrhö sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen in den Studienarmen entsprach zudem in etwa dem Verhältnis der Behandlungsdauern in den beiden</p>	<p>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.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i></p> <p>Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Diarrhoe 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</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevanten Studienarmen.“</p> <p>Betrachtet man außerdem nicht die Gesamtrate der spezifischen unerwünschten Ereignisse, sondern nur solche, bei denen der Verdacht eines direkten Zusammenhangs mit der Studienmedikation vom Arzt bestätigt wurde oder nicht ausgeschlossen werden konnte, dann liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>Ein größerer oder geringerer Schaden durch die Behandlung mit Hemangirol® ist nicht belegt.</i></p>	<p>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 sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen in den Studienarmen in etwa dem Verhältnis der Behandlungsdauern in den beiden relevanten Studienarmen entsprach.</p> <p>Für weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schlafstörungen, Bronchospasmus, Hypoglykämie, Bronchitis, Hypotonie und Bradykardie) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Propranolol.</p> <p>Auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Propranolol bei Patienten mit einem Hämangion, 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.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt 2.7.2.3.1 Seite 46	<p><u>Darstellung im Bewertungsbericht des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG hinterfragt im Bericht zur Nutzenbewertung die <i>Sensitivität der von Pierre Fabre im Dossier umgesetzten Suchstrategie im Studienregister PharmNet.Bund</i>. Dabei wurde eine Studie nicht identifiziert, die allerdings – auch aus Sicht des IQWiG – für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.</p> <p><u>Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Die im Dossier zur Nutzenbewertung beschriebene Suchstrategie im Studienregister <i>PharmNet.Bund</i> eignet sich in diesem Fall, um alle Treffer zu identifizieren.</p> <p><u>Erläuterung zum Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Für die Anfertigung des Dossiers zur Nutzenbewertung führte Pierre Fabre am 09.07.2014 die Suche im Studienregister <i>PharmNet.Bund</i> anhand des Schlagwortes „hemangioma“ im Suchfeld „Titel“ durch und erhielt dabei einen Treffer.</p> <p>Das IQWiG hat in ebendiesem Studienregister jedoch zwei Treffer identifizieren können und stellte somit die gewählte Suchstrategie infrage.</p> <p>In der Tat ist die Suche nach den Schlagwörtern im Suchfeld „Textfelder“ sensitiver, liefert aber in diesem konkreten Fall keine zusätzlichen Treffer.</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Überprüfung der eigenen Suchstrategie während der Anfertigung der schriftlichen Stellungnahme hat Pierre Fabre die Studienregistersuche nochmals mit der gleichen Suchstrategie - wie im Dossier beschrieben – am 12.12. 2014 durchgeführt. Dabei wurden zwei Treffer identifiziert, mitunter die ursprünglich nicht identifizierte Studie EudraCT 2009-013262-84 [29]. Die ursprünglich gewählte Suchstrategie scheint somit in diesem Fall angemessen zu sein. Die unterschiedliche Anzahl der identifizierten Treffer kann nicht mit Sicherheit erklärt werden. Eine mögliche Begründung wäre ein Fehler der Datenbank von <i>PharmNet.Bund</i> zum Zeitpunkt der Dossiererstellung (09.07.2014) zurückzuführen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> die Suchstrategie in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen wurde in <i>ausreichender Sensitivität</i> umgesetzt.</p>	
Abschnitt 3.1.3 Seite 70	<p><u>Darstellung im Bewertungsbericht des IQWiG:</u> Bei der Bestimmung der Prävalenz mittels der Routinedatenerhebung berücksichtigt Pierre Fabre Patienten mit einer gesicherten ambulanten oder stationären Hämangiom-Diagnose mit dem ICD-10 Code D18.01, D18.05 oder D18.08 zur Abbildung der Krankheit Hämangiom. Es ist <i>nicht nachvollziehbar</i>, warum die weiteren ICD-10 Codes D18.00, D18.02, D18.03 und D18.04 zur Ermittlung der Patienten mit Hämangiom nicht berücksichtigt</p>	<p>Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen von ca. 1670 - 7000 GKV-Patienten zugrunde.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden.</p> <p><u>Standpunkt des von Pierre Fabre:</u></p> <p>Die ausgewählten ICD-10 Codes <i>sind ausreichend</i> zur Abbildung der Krankheit „proliferatives, infantiles Hämangiom“.</p> <p><u>Erläuterungen zum Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Die zur Bestimmung der Prävalenz gewählten ICD-10 Codes D18.01, D18.05 oder D18.08 umfassen entsprechend die Hämangiome der Haut und Unterhaut, Hämangiome an den Ohren, Nase, Mund und Rachen sowie an sonstigen Stellen lokalisierte Hämangiome.</p> <p>Die nicht berücksichtigten Codes D18.00, D18.02, D18.03 und D18.04 beschreiben die Hämangiome mit den nicht näher beschriebenen Lokalisationen, intrakranielle, hepatobiliäre sowie Hämangiome am Pankreas und dem Verdauungssystem. Diese sind alle an den inneren Organen lokalisiert und bezeichnen nicht zwangsläufig nur infantile Hämangiome, sondern umfassen auch Hämangiome bei Erwachsenen. Die Berücksichtigung der zusätzlichen ICD-10 Codes führt der Ansicht von Pierre Fabre nach zur Überschätzung der Zielpopulation.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die bei der Bestimmung der Prävalenz mittels der Routinedatenerhebung von Pierre Fabre berücksichtigten ICD-Schlüssel</p>	<p>Angabe nicht möglich, insbesondere liegen keine repräsentativen Angaben für eine weitergehende Differenzierung der Patientenzahlen nach Schweregraden der Hämangiome vor.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>sind ausreichend</i> zur Abbildung der Krankheit Hämangiom.	
Abschnitt 3.2 Seite 71	<p><u>Darstellung im Bewertungsbericht des IQWiG:</u> Das IQWiG kritisiert in seinem Bericht zu Nutzenbewertung von Hemangirol® das <i>Fehlen der Kostenangaben</i> für Prednisolon und Prednison, die ebenfalls für die Behandlung von Hämangiomen zugelassen sind.</p> <p><u>Standpunkt des von Pierre Fabre</u> Es sind die Kosten für Dexamethason <i>präsentiert</i>, das im klinischen Umfeld als ein Äquivalent für Prednisolon und Prednison angesehen wird.</p>	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. 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 Wochen ¹ . Nach Eintritt der klinisch erwünschten Wirkung wird mit der Dosisreduktion begonnen; die klinische Situation entscheidet über

¹ Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (2012): Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter. [Zugriff: Dezember 2014]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/006-100.html>.

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Erläuterungen zum Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Das Kortikosteroid Prednisolon hat zwar eine Zulassung für das Anwendungsgebiet „schnell und verdrängend wachsendes kavernöses Hämangiom“, deckt damit aber nur einen epidemiologisch kleinen Teilbereich der Behandlung der proliferativen infantilen Hämangiome und somit des Anwendungsgebietes von Hemangiol[®] ab.</p> <p>Prednisolon gibt es in den Darreichungsformen: Tablette, Augensalbe oder Injektion. Bei der im Dossier zur Nutzenbewertung von Hemangiol[®] betrachteten Patientenaltersgruppe von Kleinkindern ist dagegen die geeignete Darreichungsform eine Lösung zum Einnehmen. An dieser Stelle spricht die aktuelle S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“ vom Einsatz der Prednisoloäquivalenten. Üblicherweise wird auf ein Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Dexamethason zurückgegriffen.</p> <p>Im Dossier wurde (stellvertretend für seine Klasse) ein Dexamethason-Präparat gewählt (InfectoDexaKrupp[®] 2 mg/5 ml-Saft), welches nicht explizit als Kinderarzneimittel zugelassen ist, aber in Bezug auf seine Darreichungsform (Saft) für Säuglinge und</p>	den vollständigen Dosisabbau oder die Notwendigkeit einer Erhaltungsdosis ² .

² Fachinformation Prednisolon acis, Stand Mai 2014.

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kleinkinder geeignet ist [30].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Kosten für Therapiealternativen sind <i>nachvollziehbar</i> dargestellt.</p>	
Abschnitt 3.2.2	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Aufgrund des Behandlungszeitraums von 6 Monaten sei der Verwurf bei der Darstellung des Verbrauchs von Hemangioli® zu berücksichtigen.</p> <p><u>Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Pierre Fabre ist mit der vorgeschlagenen Vorgehensweise einverstanden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung: (Ergänzung zum Modul 3A, Abschnitt 3.3.2.2. Verbrauch Hemangioli®.</u></p> <p>Wie im Abschnitt 3.3.2.2. des Moduls 3A des Dossiers zur Nutzenbewertung erläutert, ergibt sich für Hemangioli® unter der Berücksichtigung des Körpergewichtes eine Verbrauchsspanne von 3.325,5 mg bis 4161,1 mg. Die Dosierung einer 120 ml-</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Flasche Hemangiol® entspricht 3,75 mg/ml, demnach enthält eine Flasche 450 mg Wirkstoff. Hieraus folgt ein Flaschenverbrauch von <i>8-10 Flaschen</i> ($3.325,5 \text{ mg} : 450 \text{ mg} = 7,39 \text{ Flaschen}$; bzw. $4.161,1 \text{ mg} : 450 \text{ mg} = 9,25 \text{ Flaschen}$). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der Arzneimittelrest in der jeweils letzten angebrochenen Packung als Verwurf zu werten ist, daher ist der Verbrauch in jeder Altersklasse auf <i>volle 8-10 Flaschen</i> aufzurunden (Tabelle 3-17).</p> <table border="1" data-bbox="331 858 1137 1211"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 858 555 1211">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="555 858 801 1211">Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</th> <th data-bbox="801 858 972 1211">Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen oder Anzahl der Anwendungen</th> <th data-bbox="972 858 1137 1211">Jahrestherapiekosten des Arzneimittels pro Patient pro Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen oder Anzahl der Anwendungen	Jahrestherapiekosten des Arzneimittels pro Patient pro Jahr					geschlechter-gewichtete Mittelwert über die WHO-Angaben ^{3,4} 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.	
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen oder Anzahl der Anwendungen	Jahrestherapiekosten des Arzneimittels pro Patient pro Jahr								

³ http://www.bfr.bund.de/cm/343/who_referenzkurven_fuer_das_wachstum_von_maedchen_z_werte.pdf.

⁴ http://www.bfr.bund.de/cm/343/who_referenzkurven_fuer_das_wachstum_von_jungen_perzentile.pdf

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="1"> <tr> <th colspan="4" data-bbox="331 539 1140 616">Zu bewertendes Arzneimittel</th> </tr> <tr> <td data-bbox="331 616 555 708">Hemangiol® (Propranolol)</td> <td data-bbox="555 616 797 708">271,93 €</td> <td data-bbox="797 616 974 708">8-10 Flaschen</td> <td data-bbox="974 616 1140 708">2.175,44 €- 2.719,30 €</td> </tr> </table>	Zu bewertendes Arzneimittel				Hemangiol® (Propranolol)	271,93 €	8-10 Flaschen	2.175,44 €- 2.719,30 €	
Zu bewertendes Arzneimittel										
Hemangiol® (Propranolol)	271,93 €	8-10 Flaschen	2.175,44 €- 2.719,30 €							
Abschnitt 4.3 Seite 74	<p><u>Darstellung im Bewertungsbericht des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG beanstandet das <i>Fehlen einiger Informationen</i> bezüglich der qualitätsgesicherten Anwendung von Hemangiol®. Zum einen sind die aus Tierversuchen bekannten Informationen zur Fertilität nicht angegeben. Zum anderen fehlt im Dossier hinsichtlich des Risikos von Hypoglykämie und damit zusammenhängenden Krampfanfällen die Angabe, dass die Nahrung und Propranolol von derselben Person gegeben werden müssen, um das Risiko von Hypoglykämie zu verringern.</p> <p><u>Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Die Angaben zur Fertilität sind im Dossier nicht dargestellt, da diese Informationen zur Toxizität in der Produktfachinformation zwar dargestellt sind, jedoch <i>nicht Bestandteil</i> der qualitätsgesicherten Anwendung sind [31].</p> <p>Angaben zur Risikominimierung hinsichtlich der Hypoglykämie sind im Dossier <i>vorhanden</i>.</p>									

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Erläuterungen zum Standpunkt von Pierre Fabre:</u> Auf der Seite 109 Abschnitt 3.4. des Moduls 3A im Dossier zur Nutzenbewertung beschreibt Pierre Fabre die Maßnahmen zur Minimierung des Hypoglykämierisikos bei Hemangirol®-Therapie:</p> <p>„HEMANGIOL und die Nahrung müssen von derselben Person gegeben werden, um die Gefahr einer Hypoglykämie auszuschalten. Wenn mehrere Personen einbezogen sind, ist eine gute Kommunikation notwendig, um die Sicherheit Ihres Kindes zu gewährleisten.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.5 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (z. B. Fachinformation, Risk-Management-Plan) <i>umfassend</i>.</p>	
Abschnitt 3.2/ 5.4 Seite 71, 77	<p><u>Darstellung im Bewertungsbericht des IQWiG:</u> Das IQWiG präsentiert in seinem Bericht zur Nutzenbewertung auf der Seite der Kosten der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung die Kosten für das abwartende Vorgehen und die <i>operativen Verfahren</i>. Es werden keine Kosten für die weiteren medikamentösen Therapiealternativen dargestellt, da diese</p>	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.

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht für die Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome zugelassen und in der folgenden Bewertung nicht berücksichtigt sind.</p> <p><u>Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Werden die Kosten für operative Verfahren berücksichtigt, so sind auch die Kosten für die medikamentösen Therapiealternativen, die im klinischen Versorgungsalltag „Off-label“ eingesetzt werden, bei der Beschreibung der Kosten der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung zu berücksichtigen.</p> <p><u>Erläuterung zum Standpunkt von Pierre Fabre:</u></p> <p>Das IQWiG beschränkt sich bei der Darstellung der Kosten der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung auf die Beschreibung der Kosten für das abwartende Vorgehen und die operativen Verfahren. Die letzteren kommen jedoch bei der vorliegenden Indikation formal nicht in Frage, da das Anwendungsgebiet als „proliferatives infantiles Hämangiom, welches einer <i>systemischen</i> Therapie bedarf“ definiert ist.</p> <p>Entscheidet man sich – entsprechend der Vorgehensweise von Pierre Fabre – für die Darstellung aller Therapiealternativen, die formal zwar für das relevante Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, aber dennoch im klinischen Alltag eingesetzt werden, so müssen auch die Kosten der medikamentösen Therapiealternativen:</p>	<p>Das abwartende Vorgehen umfasst ein Behandlungsjahr.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- Dexamethason- Interferon alfa- Vincristin- Cyclophosphamid berücksichtigt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die von Pierre Fabre aufgeführten medikamentösen Verfahren sind zwar nicht für die Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome zugelassen, werden in der folgenden Bewertung jedoch berücksichtigt, da diese auch außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes („Off-label“) im klinischen Alltag für die Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome eingesetzt werden.	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) (2014): CHMP assessment report, HEMANGIOL, Procedure No: EMEA/H/C/002621.
2. Pierre Fabre Dermatologie (2014): Hemangiol® 3,75 mg/ml - Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): IQWiG-Berichte - Nr. 260 Propranolol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-610/2014-11-27_Nutzenbewertung_IQWiG_Propranolol.pdf].
4. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union (2006): VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 - Über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Amtsblatt der Europäischen Union;
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009, zuletzt geändert 19.06.2014, in Kraft getreten 19.11.2014.
6. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A (2008): Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *The New England journal of medicine*; 358:2649-51.
7. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (2012): Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter.
8. Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Kinderchirurgie (2014): Krankheitsbild - Hämangiome. [Zugriff: Dezember 2014]. URL: <http://kinderchirurgie.charite.de/patienten/krankheitsbilder/haemangiome/>.
9. Universitätsklinikum Würzburg - Kinderklinik (2014): Propranolol-Therapie bei Säuglingshämangiomen. [Zugriff: Dezember 2014]. URL: http://www.kinderklinik.ukw.de/fileadmin/uk/kinderklinik/Haemangiom_Sprechstunde/Haemangiome_Elterninformation.pdf.
10. Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg - Kinderchirurgische Sektion (2012): Kinderchirurgie Infoletter: Hämangiome und Gefäßmalformationen. [Zugriff: URL: http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/Chirurgie/kinderchirurgie/Infoletter_13.pdf].
11. Universitätsklinikum Giessen und Marburg - Standort Marburg - Kompetenzen (2014): Hämangiome. [Zugriff: Dezember 2014]. URL: http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_agz/16522.html.
12. Universitäts-Hautklinik Kiel (2014): Zulassungsstudie zur Gabe von Propranolol bei Neugeborenen mit Hämangiomen. [Zugriff: Dezember 2014]. URL: <http://www.dermatology.uni-kiel.de/pages/unsere-klinik/neuroderm.-zentrum/studien/haemangiom-studie.php>.
13. Städtisches Klinikum Karlsruhe - Kinderchirurgische Klinik (2014): Leistungsschwerpunkte: Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter. [Zugriff: Dezember 2014]. URL: <http://www.klinikum-karlsruhe.com/medizin/kinder-und-frauenkliniken/kinderchirurgische-klinik/leistungsschwerpunkte/haemangiome-im-saeuglings-und-kleinkindesalter.html>.
14. Universitätsmedizin Greifswald - Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie (2014): Hämangiome. [Zugriff: Dezember 2014]. URL: http://www2.medizin.uni-greifswald.de/ki_chir/index.php?id=759.

15. Klinikum Barnim - Werner Forßmann Krankenhaus (2014): Krankheitsbilder Vasculäre Malformationen. [Zugriff: Dezember 2014]. URL: <http://www.glg-mbh.de/index.php?id=1333&L=0#c3277>.
16. European Medicines Agency (EMA) (2011): Assessment Report Buccolam (Midazolam) Procedure No.: EMEA/H/C/002267. [Zugriff: Dezember 2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002267/WC500112312.pdf.
17. Food and Drug Administration (FDA) (2009): Meeting (Teleconference) Minutes - Parallel Scientific Advice Teleconference with EMEA and Sponsor.
18. European Medicines Agency (EMA) (2009): Scientific Advice Propranolol hydrochloride.
19. Pierre Fabre Dermatologie. A multicentre, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of Propranolol in infants treated for proliferating infantile hemangiomas (IHs) requiring systemic therapy. 2010.
20. Pierre Fabre Dermatologie (2013): Temporary Authorisation for Use Report N° 6
21. Pierre Fabre Dermatologie (2014): Compassionate Use Program (CUP) Final Bridging Report.
22. Hogeling M, Adams S, Wargon O (2011): A Randomized Controlled Trial of Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*; 128:259-66.
23. Malik MA, Menon P, Rao KLN, Samujh R (2013): Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile emangioma; a randomized controller study. *Journal of Pediatric Surgery*; 48:2453-9.
24. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, Shin JJ, Oh AK, Preciado DA, et al. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery*; 140:323-30.
25. InfectoPharm Arzneimittel und Consilium Gmb H (2010): Multizentrische, prospektive, einarmige Phase III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Therapie mit Propranolol (ProAngiol Saft; 2 mg/kg KG/d mit fakultativer Dosiserhöhung auf 3 mg/kg KG/d) bei Säuglingen im Alter von 4 Wochen bis 11 Monaten mit schweren, proliferierenden Hämangiomen Multizentrische, prospektive, einarmige Phase III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Therapie mit Propranolol (ProAngiol Saft; 2 mg/kg KG/d mit fakultativer Dosiserhöhung auf 3 mg/kg KG/d) bei Säuglingen im Alter von 4 Wochen bis 11 Monaten mit schweren, proliferierenden Hämangiomen. [Zugriff: Dezember 2012]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019754-41/DE>.
26. Hannover Medical S (2012): Off Label Use of Propranolol for Infancy Hemangiomas. Stand: August [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01211080>].
27. Sundine MJ, Wirth GA (2007): Hemangiomas: an overview. *Clinical pediatrics*; 46:206-21.
28. Pierre Fabre Dermatologie (2014): HEMANGIOL 3,75 mg/mL, Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 01.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Pierre Fabre Dermatologie (2012): A randomized, controlled, multidose, multicenter, adaptive phase II/III study in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy to compare four regimens of propranolol (1 or 3 mg/kg/day for 3 or 6 months) to placebo (double blind). [Zugriff: 12.12.2014]. URL: <http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
30. Infectopharm (2013): InfectoDexaKrupp 2 mg/5 ml-Saft Fachinformation; Fachinformation. Stand: Februar 2013 [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Pierre Fabre Dermatologie (2013): Risk Management Plan Propranolol hydrochloride.

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2014
Stellungnahme zu	Propranolol, Hemangiol®
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Tina Orben, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 01.12.2014 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Propranolol (Hemangirol®) von Pierre Fabre Dermatologie (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/137/).</p> <p>Propranolol ist zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 <p>Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Der G-BA hat eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.</p> <p>Der pU legt eine direkt vergleichende Studie Propranolol vs. Placebo mit dem abwartenden Vorgehen vor. Laut IQWiG kann</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unter bestimmten Umständen das abwartende Vorgehen als patientenindividuell ausgerichtete Behandlung diskutiert werden. Um die Kinder mit lebens- oder funktionsbedrohenden sowie ulzerierten Hämangiomen, die Schmerzen verursachen und nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen ansprechen, darzustellen, da diese von der oben genannten ausgeschlossen waren, reichte der pU weitere Evidenz ein. Diese wird seitens des IQWiG nicht als adäquat erachtet, um einen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Somit sieht das IQWiG in einer von drei Subpopulationen (Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, versehen mit dem Zusatz: für Patienten, bei denen das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet von Propranolol ableitet.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Wolfgang Rascher, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen) eingebunden. Die Fragen an externe Personen und deren Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzge-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des IQWiG in sachwidri-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>ger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>Das Institut behält in der vorliegenden Bewertung die standardisierte Übersicht über die Einbeziehung der patientenrelevanten Endpunkte und listet die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen auf. Hinsichtlich der Kategorie Lebensqualität wird seitens IQWiG formal festgehalten:</p> <p><i>„Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht. Ein Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nicht belegt.“</i></p> <p>Hierzu ist anzumerken, dass die Nutzenbewertung auf einer Studie (V00400SB 201) basiert, worin Kleinstkinder im Alter zwischen 35 und 150 Tagen eingeschlossen wurden. Für die anstehende Beschlussfassung beim G-BA hält der vfa eine differenziertere sowie dem Stellenwert und den methodischen Herausforde-</p>	<p>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,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rungen in der jeweiligen Zielpopulation angemessene Aussage zum Nichtvorliegen der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für erforderlich.</p>	<p>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.</p>
<p>Hinsichtlich der eingereichten bestverfügbaren Evidenz zu Patienten mit einem lebens- oder funktionsbedrohenden Hämangiom sowie ulzerierten Hämangiom, das Schmerzen verursacht und / oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht stellt das IQWiG fest:</p> <p><i>„Die nachfolgende Beschreibung des pU zur Darstellung seiner nicht kontrollierten weiteren Untersuchungen (V00400SB 102, Compassionate Use Program [CUP]) wird an dieser Stelle nicht kommentiert, da diese für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant sind (siehe Abschnitt 2.7.2.7).“ bzw. „Dem Vorgehen des pU bei der Vorlage weiterer Untersuchungen wird nicht gefolgt. Die weiteren Untersuchungen des pU sind zur Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Auch die Argumentation zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse kann nicht nachvollzogen werden.“</i></p> <p>Als Begründung für den Ausschluss der vorliegenden Erkenntnisse aus der Bewertung führt das Institut die nach seinen formal-abstrakten Kriterien nicht adäquate Informationsbeschaffung sowie Abweichungen der Studiencharakteristika auf. Ein wesentlicher Teil der Evidenz, der aus ethischen Gründen (siehe EPAR) nicht gemäß der vom IQWiG geforderten Kriterien untersucht</p>	<p><u>a) Patienten mit Lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom und b) Patienten mit ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht:</u></p> <p>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.</p> <p>Begründung:</p> <p>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden konnte, wird aus der Bewertung gänzlich ausgeschlossen. Eine medizinisch-inhaltliche Bewertung der Ergebnisse, die auch Gegenstand der Nutzen-Risiko-Abwägung im Rahmen der Zulassung waren, findet hier nicht statt und bleibt letztlich dem Auftraggeber (G-BA) vorenthalten. Eine Übertragbarkeit der Evidenz im Sinne der Indirektheit wird vom IQWiG nicht diskutiert. Hier verweist das Institut lediglich darauf, dass keine adäquaten wissenschaftlichen Belege dafür vorliegen, dass</p> <p><i>„die Therapie-Effekte für die relevanten Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Patienten der Studie V00400SB 201 auf Patienten mit infantilen Hämangiomen höheren Schweregrades übertragen werden können. Als „übertragbar“ sind die Ergebnisse von Studien dann anzusehen, wenn hinreichend sicher und plausibel nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal (hier Schweregrad der Erkrankung) beeinflusst werden“.</i></p> <p>Bei der anstehenden Beschlussfassung des G-BA ist diesbezüglich auf die Feststellung der Zulassungsbehörde (EMA) bzw. die Inhalte des EPARs zu verweisen:</p> <p><i>„PK study 102 was submitted to further support the efficacy data. Some limitations have been identified to properly demonstrate the efficacy of propranolol in the target indication. A limited number of</i></p>	<p>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, herangezogen¹.</p> <p>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.</p> <p>Wie im Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde (EMA) auf Seite 56 aufgeführt, ist auch 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</p>

¹ EPAR zu Propranolol (EMA/CHMP/8171/2014), u.a. Seite 55

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>patients (n=23) were included; however the characteristic of patients were in line with those of the main clinical study, with the exception that more severe patients can be treated. The efficacy results of study 102 are considered supportive an in line with the efficacy results of the pivotal study.</i></p> <p><i>Results in high risk patients from the compassionate use program were in line with those observed in the pivotal trial and supported the efficacy of propranolol in the treatment of high risk IH.</i></p> <p><i>The literature review submitted by the applicant also supports the efficacy of propranolol in the target population.“</i></p> <p>Die seitens der Zulassung festgestellte Übertragbarkeit der Effekte sowie die in der Studie V00400SB 201 präsentierten (und in allen Szenarien der Sensitivitätsanalyse) höchst signifikanten Ergebnisse erfordern nach Auffassung des vfa eine differenzierte medizinisch-inhaltliche Auseinandersetzung zum Zusatznutzen in den o.g. Teilpopulationen.</p>	<p>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.</p> <p>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 zeigen², andere wiederum postulieren eine vergleichbare Wirksamkeit^{3,4}. Ein weiterer Vorteil zeigt sich in der Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen^{3,4,5,7}.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

² 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

³ 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;

⁴ 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 gelten⁵, 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 abzu- sehen, 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 sind⁶. 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Für Patienten mit proliferativem infantilem Hämangiom höheren Schweregrades (lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom oder ulze-</p>

⁵ 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.

⁶ Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung von Propranolol, Seite 13

Stellungnehmer: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>riertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht) wird bezüglich der <i>Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24</i> 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.</p> <p>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 Publikationen⁷) 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</p>

⁷ EPAR, Seite 57

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>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 Zusatz-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung) vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.
<p>Der vom IQWiG im Abschnitt 2.7.2.4.3 vorgenommenen Aufteilung in berücksichtigte und nicht berücksichtigte Endpunkte kann, nach Auffassung des vfa, nicht gefolgt werden. Vor dem Hintergrund der angestrebten Verfahrenstransparenz, wäre eine Darstellung der verwendeten Kriterien wünschenswert, woraus nachvollziehbar entnommen werden kann, wie das IQWiG die direkte Patientenrelevanz von Endpunkten/Ereignissen ermittelt. Andernfalls verbleibt die vom IQWiG vorgenommene Systematik der Dichotomisierung der Ereignisse in patientenrelevante, nicht patientenrelevante oder solche mit dem für das IQWiG unklaren bzw. nicht erkennbaren (z.B. Frühzeitiger Therapieabbruch) patientenrelevanten Nutzen dem Leser weitgehend vorenthalten. Ebenso offen bleibt hier der Ausschluss solcher Endpunkte, die auf eine Verbesserung hindeuten, nach Auffassung des Instituts jedoch nicht mit einer Rückbildung und Heilung gleichzusetzen sind.</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme des Netzwerks interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V.

Datum	<< 19. Dezember 2014 >>
Stellungnahme zu	<< Propranolol / Hemangirol >>
Stellungnahme von	<< Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. >> vertreten durch: Dr. med. Marc Pleimes Prof. Dr. med. Jochen Rössler Dr. med. Markus Schneider <u>Korrespondenzadresse:</u> Dr. med. Markus Schneider SLK-Kliniken Heilbronn Klinik für Kinder- und Jugendmedizin/Perinatalzentrum Am Gesundbrunnen 20-26 74078 Heilbronn Tel.: 07131-49-3702 Fax: 07131-49-3709 markus.schneider@slk-kliniken.de

Vorbemerkung:

Das Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie (NipD) ist ein Zusammenschluss aus über 400 pädiatrisch-dermatologisch interessierten Ärzten. Mehrere große deutsche Hämangiomzentren sind Mitglied des NipD. Die Stellungnahme wurde von folgenden Mitgliedern des NipD verfasst:

- Dr. med. Marc Pleimes - 1. Vorsitzender des NipD, Praxis Kinder- und Jugenddermatologie Heidelberg
- Prof. Dr. med. Jochen Rössler - Oberarzt am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Freiburg, Ko-Autor der AWMF-Leitlinien 006/100 "Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter" Entwicklungsstufe: S2k [1], Hauptprüfer am Prüfzentrum Freiburg der Zulassungsstudie für HEMANGIOL V00400SB201
- Dr. med. Markus Schneider – Oberarzt an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Heilbronn

Die Stellungnehmer sind seit vielen Jahren mit der Behandlung von Hämangiomen vertraut; jährlich werden ca. 2000 Kinder mit dieser Erkrankung durch die Stellungnehmer behandelt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des IQWiG für Propranolol [2] kommt zu dem Ergebnis: „Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen“ für diejenigen Hämangiome, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellungen besteht. Dieses Ergebnis ist zunächst sehr zu begrüßen.</p> <p>Das Bewertungsergebnis berücksichtigt jedoch nur diese Teilpopulation und nicht Patienten mit Hämangiomen, die aus unserer klinischen Erfahrung seit Einführung der Therapie mit Propranolol ebenfalls von einer erheblichen Verbesserung der Behandlung profitieren. Gerade bei lebens- oder funktionsbedrohenden Hämangiomen sowie therapie-resistenten ulzerierten Hämangiomen besteht aus Sicht der Stellungnehmer ebenfalls ein „erheblicher Zusatznutzen“ von Propranolol.</p> <p>Wie leider bei den in der Pädiatrie eingesetzten Medikamenten häufig üblich und notwendig, so wird auch Propranolol bereits seit Jahren im „off-label-use“ bei therapiebedürftigen Hämangiomen angewendet.</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Medikamentenstudien in der Pädiatrie sind logistisch oft aufwendig und vor allem ethisch problematisch, sowie wirtschaftlich für pharmazeutischen Unternehmen (pU) nicht immer interessant.</p> <p>Umso erfreulicher ist es, dass mit der Studie V00400SB201 eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase II / III aussagekräftige Studie durch ein pU ermöglicht wurde, welche hohen wissenschaftlichen Standards genügt.</p>	<p>a) <u>Patienten mit Lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom und</u> b) <u>Patienten mit ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht:</u></p> <p>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.</p> <p>Begründung:</p> <p>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>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 leichtem 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</p>

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit einem Hämangiom höheren Schweregrades, herangezogen¹. 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.</p> <p>Wie im Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde (EMA) auf Seite 56 aufgeführt, ist auch 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.</p> <p>Aus der publizierten Literatur ergeben sich Angaben, die hinsichtlich der Wirksamkeit von Propranolol gegenüber einer Behandlung mit Glucocorti-</p>

¹ EPAR zu Propranolol (EMA/CHMP/8171/2014), u.a. Seite 55

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>coiden einen Vorteil bezüglich des Rückgangs (der sichtbaren Komponente) des Hämangioms zeigen², andere wiederum postulieren eine vergleichbare Wirksamkeit^{3,4}. Ein weiterer Vorteil zeigt sich in der Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen^{3,4,5,7}.</p> <p>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.</p> <p>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 Genehmi-</p>

² 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

³ 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;

⁴ 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

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln für eine pädiatrische Verwendung gelten⁵, 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 sind⁶. 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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 <i>Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24</i> von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens bei Hämangiomen, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht (siehe Patien-</p>

⁵ 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.

⁶ Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung von Propranolol, Seite 13

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tenpopulation c)), ausgegangen, der aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.</p> <p>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 Publikationen⁷) 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, Ab-</p>

⁷ EPAR, Seite 57

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nahme 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.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>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 ausgerichtete Behandlung) vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>
Propranolol hat sich schon zu Zeiten der noch fehlenden Indikationszulassung für die Behandlung von infantilen Hämangiomen im klinischen Alltag aufgrund seiner deutlichen Überlegenheit zu allen anderen bisheri-	Siehe Ausführungen Seite 98 ff.

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gen (in der Regel auch off-label angewendeten) Systemtherapien als Erstlinienpräparat durchgesetzt [3].</p> <p>Operative, Kryo- und Lasertherapie sind nur bestimmten Ausnahme-Hämangiomen vorbehalten und sind nicht als eine generelle Alternative zu Propranolol zu sehen. Dies wird in der aktuellen Fassung der S2k Leitlinie von 11/2012 [1] nur indirekt sichtbar, da die Zulassung von Propranolol durch die Behörden im April 2014 erst in der sich in Arbeit befindlichen Überarbeitung der Leitlinie berücksichtigt wird. In den aktuellen Behandlungsmodalitäten wird jedoch fast ausnahmslos in allen uns bekannten nationalen und internationalen Hämangiomzentren Propranolol zur Behandlung von Hämangiomen als „first line“ Therapie eingesetzt. Aufgrund deutlich gravierenderer unerwünschter Wirkungen von Prednisolon ist dieses Präparat ebenfalls nicht mehr als eine ethisch vertretbare Alternative in der Behandlung von Hämangiomen anzusehen.</p> <p>Im Rahmen von Studien war es daher ethisch nicht vertretbar, lebens- oder funktionsbedrohende Hämangiome einzuschließen, bei denen dann die Gefahr einer kritischen Therapieverzögerung u.a. aufgrund Randomisierung in den Placebo-Arm bestanden hätte.</p> <p>Säuglinge mit lebens- oder funktionsbedrohenden infantilen Hämangiomen sowie Kinder mit einem ulzerierten infantilen Hämangiom (mit fehlendem Ansprechen auf einfache Wundpflegemaßnahmen) wurden nicht in die Bewertung des Zusatznutzens mit einbezogen, da hierzu nach Aussage des IQWiG keine relevante Studie vorliegt.</p> <p>Aus oben genannten Gründen ist die Definition „relevante Studien“ hier sicherlich schwierig.</p> <p>Gerade die soeben erwähnten Hämangiome sind diejenigen, bei denen nach einhelliger Meinung aller Experten auf dem Gebiet infantiler Hämangiome die systemische Therapie mit Propranolol medizinisch zwingend</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Propranolol zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, ist:</p> <p>eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung</p> <p>Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>indiziert und anderen Therapien bei weitem überlegen ist.</p> <p>Es gibt hierzu unserer Meinung nach ausreichend Studien, Veröffentlichungen und Stellungnahmen, die den Zusatznutzen von Propranolol belegen. Eigene Erfahrungen in der Anwendung bestätigen dies. Einige relevante Beispiele im Sinne aktueller wissenschaftlicher Veröffentlichungen sind als Literatur beigefügt [3-15]. Im Rahmen dieser Studien sind häufig Patienten mit lebens- oder funktionsbedrohenden und ulzerierten Hämangiomen behandelt worden, in zusammengefasster Literaturrecherche ergeben sich hier sicher Patientenzahlen im oberen drei- bis in den vierstelligen Bereich.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>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 (Hemangirol®) sind Glucocorticoide (z.B. Prednisolon) zugelassen.</p> <p>zu 2. Als nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen operative Maßnahmen, Lasertherapie oder eine Kryotherapie in Abhängigkeit von Schweregrad und Lokalisation des Hämangioms, in Betracht.</p> <p>zu 3. Es liegen bisher keine Beschlüsse des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische</p>

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 ausge-</p>

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>richteten Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<p>Mehrere Studien belegen die deutlich überlegene Wirksamkeit von Propranolol gegenüber den nur in Teilbereichen zur Hämangiombehandlung zugelassenen (s.u.) Kortikosteroiden [1,4,7,10,16,17].</p> <p>Die Ansprechraten von Propranolol betragen je nach Studie bis zu 98%, im Vergleich zu 60-85% bei Prednisolon. Sicherlich ist die Definition „Behandlungserfolg“ je nach Studiendesign unterschiedlich, es ergeben sich jedoch stets deutliche Unterschiede im direkten Vergleich zu Prednisolon.</p>	<p>Siehe Ausführungen, Seite 104 ff.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 10, Zeilen 11-29	<p>Anmerkung: Hier muss ganz klar unterschieden werden, was <u>„theoretisch denkbare“ alternative Behandlungsmethoden</u> wären (z.B. Glukokortikoide), die sich aber aus praktischer und ethischer Sicht heute aufgrund der großen bekannten Erfolge durch Propranolol und aufgrund des bekannt hohen Nebenwirkungsrisikos und der deutlich geringeren Ansprechraten als nicht mehr zeitgemäß erweisen, und <u>„praktisch wirklich eingesetzte“ Behandlungsmethoden</u> sind. Glukokortikoide besitzen außerdem eine nur sehr beschränkte Zulassung für Teilbereiche (s.u.).</p> <p>Die Einschätzung des pU, dass zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die einer systemischen Therapie bedürfen als einzig generell zugelassene Therapieoption Propranolol existiert und folglich das abwartende Verhalten als einzige Option einer patientenindividuellen Behandlung in Frage kommt, ist aus praktischer medizinischer Sicht absolut korrekt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Patientenindividuell ausgerichtete Behandlung bedeutet aufgrund fehlender Alternativen zu Propranolol „abwartendes Verhalten“.</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 26, Zeile 1	<p>Säuglinge mit lebens- oder funktionsbedrohenden infantilen Hämangiomen sowie Kinder mit einem ulzerierten infantilen Hämangiom (mit fehlendem Ansprechen auf einfache Wundpflegemaßnahmen) wurden nicht in die Bewertung des Zusatznutzens mit einbezogen, da hierzu nach Aussage des IQWiG <u>keine relevante Studie</u> vorliegt.</p> <p>Aus den schon in den initialen Anmerkungen getroffenen Aussagen, vor allem der ethisch nicht vertretbaren Behandlung, ist die Definition „relevante Studien“ hier sicherlich schwierig.</p> <p>Gerade die lebens- oder funktionsbedrohenden infantilen Hämangiome sind diejenigen, bei denen nach einhelliger Meinung aller Experten auf dem Gebiet infantiler Hämangiome die systemische Propranololtherapie medizinisch zwingend indiziert und anderen Therapien bei weitem überlegen ist.</p> <p>Es gibt hierzu unserer Meinung nach ausreichend Studien, Veröffentlichungen und Stellungnahmen, die den Zusatznutzen von Propranolol belegen. Eigene Erfahrungen in der Anwendung bestätigen dies. Einige relevante Beispiele im Sinne aktueller wissenschaftlicher Veröffentlichungen sind beigefügt [3-16,18]. Im Rahmen dieser Studien sind häufig Patienten mit lebens- oder funktionsbedrohenden Hämangiomen behandelt worden, in zusammengefasster Literaturrecherche ergeben sich hier sicher Patientenzahlen im oberen drei- bis in den vierstelligen Bereich.</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung auch nicht kontrollierter Studien für die Nutzenbewertung hinsichtlich der Therapie bei lebens- oder funktionsbedrohenden infantilen Hämangiomen sowie Kindern mit einem ulzerierten infantilen Hämangiom.</p>	
Seite 63, Zeilen 26ff	<p>Anmerkung: Sowohl bezüglich des Alters auch bezüglich der Dosierung und Titrationsvorgaben gab es in den letzten Jahren unterschiedliche Sicht- und Vorgehensweisen. Sehr rasch wurde auch in den letzten Jahren aufgrund der bahnbrechenden Erfolge von Propranolol, gerade in der Behandlung lebens- oder funktionsbedrohender Hämangiome, auf alternative Therapien (Prednisolon, Laser, Operation) verzichtet. Aus diesem Grund liegen wenige Vergleichsstudien vor [z.B. 1,4,7,10,16]. Sehr wohl besteht aber aus rein klinischer Erfahrung ein erheblicher Zusatznutzen von Propranolol bei o.g. Hämangiomen. Darüber hinaus sollte der Zusatznutzen für o.g. Hämangiome abgeleitet werden aus den folgenden Überlegungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dass die Pathophysiologie für die verschiedenen hier genannten infantilen Hämangiome nach unserem Wissensstand dieselbe ist, wie bei den in der Studie V00400SB201 eingeschlossenen Hämangiomen. 	Siehe Ausführungen Seite 98 ff.

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Vor allem die Lage und Ausdehnung und Wachstumsgeschwindigkeit des Hämangioms entscheidet über ein lebensbedrohliches Hämangiom.</p> <p>Auch Marqueling et. al [18] schließen aus Ihrem umfangreichen systematischen Review, dass starke Hinweise für eine Effizienz von Propranolol bei infantilen Hämangiomen unabhängig des jeweiligen Subtyps bestehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der in der Nutzerbewertung des IQWiG genannten Studien sowie weiterer Studien wie oben genannt.</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 71, Zeilen 20-23	<p>Anmerkung: Prednisolon und Prednison sind nicht wie behauptet für die Behandlung von Hämangiomen (allgemein) zugelassen, sondern nur für die Teilpopulation „schnell und verdrängend wachsendes kavernoöses Hämangiom“ (siehe Dossier des pU zur Nutzerbewertung, Modul 2, Seite 11, Abschnitt 2.1.1.2.1 sowie die Angaben der Fachinformation [17]). Nicht berücksichtigt werden somit - formal gesehen - in gleicher Weise als medizinisch therapiebedürftig anzusehende kapilläre Hämangiome, langsam aber stetig wachsende Hämangiome, sowie auch nicht verdrängend jedoch obstruierend wachsende Hämangiome.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Einschränkung der Zulassung von Prednisolon und Prednison in der Behandlung von Hämangiomen sollte berücksichtigt werden.</p>	
Seite 72, Zeilen 19-24	<p>Anmerkung: Eine zwingend notwendige Therapieeinleitung unter stationären Bedingungen ist aus der Fachinformation des pU zwar nicht ableitbar. Für eine Kostenkalkulation muss jedoch das von den meisten Zentren durchgeführte medizinisch-praktische Vorgehen mit berücksichtigt werden. Hier stellt es sich bisher so dar, dass in aller Regel eine stationäre Aufnahme zur Therapieeinleitung und Therapieüberwachung in den ersten 2-3 Behandlungsta-</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e.V. (Dr. med. Marc Pleimes, Prof. Dr. med. Jochen Rössler, Dr. med. Markus Schneider)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gen durchgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Therapieeinleitung unter stationären Bedingungen als GKV-Leistung.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH). AWMF-Leitlinien. Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter. Stand 11/2012.
2. IQWiG, Dossierbewertung A14-29 Version 1.0
3. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin S, Haggstrom A, Bauman N, Chiu Y et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: Report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013; 131:128-140
4. Baumann NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, Shin JJ, OH AK, Preciado DA et al. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: A randomized clinical trial. *JAMA otolaryngology* 2014; 140:323-330
5. Cremer HJ, Kachel W, Kosel C. Propranolol in der Behandlung problematischer Hämangiome. *Kinder- und Jugendarzt* 2009; 40.7:457-460
6. Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, van Beynum IM, van der Vleuten CJ. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile hemangiomas: Indications, safety and future directions. *Br J Dermatol* 2013; 168:837-843
7. Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Past Reconstr Surg* 2013; 131:601-613
8. Jin YB, Lin XX, Ye XX, Chen H, Ma G, Jiang CH et al. A prospective study of propranolol as first-line treatment for problematic infantile hemangioma in China. *Chin J Plast Surg* 2011; 27(3):170-173
9. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358:2649-2651
10. Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol* 2011; 147:1371-1376
11. Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: Follow-up report. *Pediatrics* 2009; 124:432-440
12. Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, Subotic U, Forster-Kuebler I, Michels R et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr* 2011; 170:493-501
13. Schneider M, Cremer HJ, Ruef P. A retrospective analysis of systemic propranolol for the treatment of complicated infantile hemangiomas. *Acta Paediatr* 2014; 103:977-983
14. Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S, Ammour A, Broue P, Vial J, Ohanessian G, Léauté-Labrèze C, Labenne M, Vabres P, Rössler J, Bodemer C. Efficacy of Propranolol in Hepatic Infantile Hemangiomas with Diffuse Neonatal Hemangiomatosis. *J Pediatr*. Aug;157(2):340-2, 2010
15. Naouri M, Schill T, Maruani A, Bross F, Lorette G, Rössler J. Successful treatment of ulcerated haemangioma with propranolol. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Sep;24(9):1109-12, 2010.
16. Rössler J, Schill T, Bähr A, Truckenmüller W, Noellke P, Niemeyer CM. Propranolol for proliferating infantile haemangioma is superior to corticosteroid therapy - a retrospective, single centre study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Sep;26(9):1173-5, 2012
17. Mibe GmbH. Fachinformation Prednisolon, 2012

18. Marqueling, AL; Oza, V; Frieden, IJ; Puttgen, KB. Propranolol and infantile hemangioma four years later: a systematic review. *Pediatric Dermatol*, 2013; 30(2):182-91

5.4 Stellungnahme des BPI e.V.

Datum	19.12.2014
Stellungnahme zu	Propranolol/ Hemangirol®
Stellungnahme von	BPI e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. <u>Berücksichtigung der regulatorischen und klinischen Sonder-situation (Paediatric Use Marketing Authorisation)</u></p> <p>Weder in der G-BA-Verfahrensordnung noch in der IQWiG-Methodik gibt es methodische Vorgaben, die eine besondere Berücksichtigung der regulatorischen und klinischen Besonderheiten von Kinderarzneimitteln vorsehen. So hat das IQWiG die Nutzenbewertung von Propranolol (Hemangirol®) gemäß seinen allgemeinen Methoden durchgeführt.</p> <p>Eine gesonderte Berücksichtigung der regulatorischen und klinischen Besonderheiten bei der Entwicklung von Kinderarzneimitteln wäre jedoch sachgerecht.</p> <p>Aufgrund der Häufigkeit von Off-Label-Anwendungen in der pädiatrischen Population und den damit einhergehenden juristischen Hürden und therapeutischen Risiken ist die Entwicklung von Kinderarzneimitteln zum einen gesellschaftlich gewollt und schließlich auch politisch gefördert, was sich in der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 widerspiegelt.</p> <p>Ziel dieser Verordnung ist es, die Erhebung von Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel speziell für die pädiatrische Population für pharmazeutische Unternehmer verpflichtend zu machen und Anreize hierfür über einen zehnjährigen Unterlagenschutz zu setzen. Letzteres hat schließlich auch dazu geführt, dass Arzneimittel, die nach dem 1. Januar 2011 eine Zulassung für die Kinder- und Jugendheilkunde (pädiatrische Verwendung) erhalten, in die Frühbewertung nach § 35 a SGB V einbezogen wurden und somit Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen erstattungsrechtlich gleichgestellt wurden, § 2 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 VerfO G-BA.</p> <p>Gleichwohl bestehen Besonderheiten bei der Entwicklung von Kinder-</p>	<p><u>a) Patienten mit Lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom und</u> <u>b) Patienten mit ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht:</u></p> <p>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.</p> <p>Begründung:</p> <p>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>arzneimitteln, die auch im Rahmen der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden müssen.</p> <p>Insbesondere unterliegen die Zulassungsstudien an Kindern strengeren ethischen Bewertungskriterien. So ist die Studienpopulation möglichst klein zu wählen und unnötige Studien sind zu vermeiden.</p> <p>Dies führt zu einer höheren Relevanz bereits vorhandener Daten aus der Fachliteratur, obwohl viele Publikationen eine niedrigere Evidenzstufe aufweisen oder von geringerer Qualität sind.</p> <p>Häufig kommt auch kein geeigneter Komparator für die pädiatrische Population in Frage, so dass keine vergleichende Studie durchgeführt werden kann.</p> <p>Den pharmazeutischen Unternehmen liegt folglich oftmals nur ein limitiertes Studienprogramm in der pädiatrischen Population zur Datenerhebung vor.</p> <p>2. Nutzenbestimmung</p> <p>Bei der Entwicklung von Kinderarzneimitteln kommt der Darreichungsform eine besondere Bedeutung zu.</p> <p>Die Darreichungsformen der Kinderarzneimittel müssen zahlreichen Anforderungen genügen: Zum einen müssen diese sehr flexibel dosierbar sein, damit die Dosis für Säuglinge und die Kleinkinder individuell an das Körpergewicht angepasst werden kann. Darüber hinaus muss die Darreichungsform geschmacklich akzeptabel sein, um die Compliance der Säuglinge und der Kleinkinder zu erhöhen.</p>	<p>Wirksamkeit und Sicherheit von Propranolol bei Patienten mit einem Hämangiom höheren Schweregrades, herangezogen¹.</p> <p>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.</p> <p>Wie im Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde (EMA) auf Seite 56 aufgeführt, ist auch 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.</p>

¹ EPAR zu Propranolol (EMA/CHMP/8171/2014), u.a. Seite 55

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>So ist Hemangiolo® ein spezifisch für Kinder zugelassenes Arzneimittel, welches in seiner Zusammensetzung und Darreichungsform kleinkindgerecht ist und zudem eine flexible Dosierung erlaubt.</p> <p>Neben der vorgelegten Evidenz sollten die kleinkindgerechte Zusammensetzung und Darreichungsform sowie die anwenderfreundliche Applikationsform, die eine flexible Dosierung erlaubt, bei der Bewertung des Zusatznutzens besondere Berücksichtigung finden.</p> <p>So ist erneut darauf hinzuweisen, dass der gesetzliche Nutzenbegriff nicht abschließend definiert ist (vgl. § 35 b Abs. 1 Satz 4 SGB V - „insbesondere“) und es daher grundsätzlich möglich ist, auch „weichere“ Kriterien wie Anwendungsvorteile zu berücksichtigen.</p>	<p>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 zeigen², andere wiederum postulieren eine vergleichbare Wirksamkeit^{3,4}. Ein weiterer Vorteil zeigt sich in der Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen^{3,4,5,7}.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

² 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

³ Malik M et al, Effect of propranolol vs prednisolone with prednisolone in the management of infantile hemangioma: A randomized controlled study; Journal of Pediatric Surgery (2013) 48, 2453-2459;

⁴ 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

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln für eine pädiatrische Verwendung gelten⁵, 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 Hochrisikopopulation für die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol abzu- sehen, 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 sind⁶. 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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 <i>Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24</i> von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens bei Hämang-</p>

⁵ 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.

⁶ Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung von Propranolol, Seite 13

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>giomen, 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.</p> <p>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 Publikationen⁷) 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}, Osteo-</p>

⁷ EPAR, Seite 57

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>porose⁵, 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.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>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 ausgerichtete Behandlung) vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt</p>

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht zulässt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme Dr. Kosch und Professor Schmittenebecher

Datum	19.12.2014
Stellungnahme zu	Propranolol/ Hemangiol
Stellungnahme von	Dr. med. Ferdinand Kosch Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher Städtisches Klinikum Karlsruhe Kinderchirurgische Klinik Moltkestr. 90 76131 Karlsruhe

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 9 Zusammenfassung der IQWiG Dossierbewertung [1]:</p> <p>Ein erheblicher Zusatznutzen wird nur für Patienten mit Hämangiomen, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht, gesehen. Ein Zusatznutzen für weitere Teilpopulationen wird als nicht belegt beurteilt.</p> <p>Dazu möchten wir anmerken: Wir haben an einer einarmigen Studie zur Anwendung von Propranolol teilgenommen, die sowohl Patienten mit ulzerierenden Hämangiomen als auch Patienten mit obstruktiven Hämangiomen der Atemwege einschloss. Die eigenen Ergebnisse wurden bisher nicht publiziert. Bei allen Patienten, die systemisch mit Propranolol behandelt wurden, verschwanden die schmerzhaften Ulzerationen sowie die Obstruktion der Atemwege.</p> <p>Aus unserer Sicht kann man bei diesem Patientenkollektiv aus ethischen Gründen keine Studien mehr mit einer placebokontrollierten Kontrollgruppe und/oder einer Vergleichsgruppe, der ein Kortisonpräparat verabreicht wird, durchführen [2-4].</p>	<p><u>a) Patienten mit Lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom und b) Patienten mit ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht:</u></p> <p>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.</p> <p>Begründung:</p> <p>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirksamkeit und Sicherheit von Propranolol bei Patienten mit einem Hämangiom höheren Schweregrades, herangezogen¹.</p> <p>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.</p> <p>Wie im Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde (EMA) auf Seite 56 aufgeführt, ist auch 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.</p>

¹ EPAR zu Propranolol (EMA/CHMP/8171/2014), u.a. Seite 55

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 zeigen², andere wiederum postulieren eine vergleichbare Wirksamkeit^{3,4}. Ein weiterer Vorteil zeigt sich in der Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen^{3,4,5,7}.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

² 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

³ Malik M et al, Effect of propranolol vs prednisolone with prednisolone in the management of infantile hemangioma: A randomized controlled study; Journal of Pediatric Surgery (2013) 48, 2453-2459;

⁴ 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

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln für eine pädiatrische Verwendung gelten⁵, 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 abzu- sehen, 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 sind⁶. 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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 <i>Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24</i> von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens bei Hämang-</p>

⁵ 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.

⁶ Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung von Propranolol, Seite 13

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>giomen, 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.</p> <p>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 Publikationen⁷) 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}, Osteo-</p>

⁷ EPAR, Seite 57

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>porose⁵, 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.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>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 ausgerichtete Behandlung) vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht zulässt.
<p>S. 4 Zusammenfassung der IQWiG Dossierbewertung [1]:</p> <p>Glukokortikoide werden als mögliche Behandlungsoption für einen Teilbereich des Anwendungsgebietes von Propranolol vorgeschlagen.</p> <p>Nach unserer Erfahrung werden Kortisonpräparate praktisch nicht mehr eingesetzt in der Behandlung von Hämangiomen. Dies hat zwei Gründe: zum einen ist die Wirksamkeit wesentlich schlechter als die von Propranolol, zum anderen ist das Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Propranolol ungünstiger [5,6].</p>	<p>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 kavernoösem 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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.2 S. 10	<p>Anmerkung:</p> <p>Auf Grund des Zulassungsstatus und des unproblematischen Nebenwirkungsprofils ist heute Propranolol Mittel der Wahl in der systemischen Therapie von Hämangiomen. Nur im Ausnahmefall (Kontraindikationen gegen Propranolol) sehen wir Glukokortikoide in der Behandlung von Hämangiomen als indiziert an [6], haben allerdings diese Therapieoptionen seit 2008 nicht mehr durchgeführt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Fall von Hämangiomen mit dem Risiko für bleibende Entstellung kann das abwartende Vorgehen als Therapieoption gerechtfertigt sein [7,8]. Für therapiebedürftige Patienten mit ulzerierten oder obstruktiven Hämangiomen ist im Rahmen von Studien keine aktive Kontrolle mehr vertretbar.</p>	<p>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 Wundpflege-maßnahmen 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 Verfah-</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ren 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.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein</p>
<p>2.3.2 S. 18 2.4.3 S. 29</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Placebo-Arm kam es zu hohen Zahlen von Studienabbrüchen. Aus unserer Sicht scheint dies ein Nachweis für die Unzufriedenheit der Eltern mit der Therapieoption „abwartendes Vorgehen“ oder „Placebo“ zu sein.</p> <p>Hier ist wiederum zu erkennen, dass eine Studie gegen Kontrolle in der Indikation nur sehr schwer durchzuführen und ethisch kaum vertretbar ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>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 Nebenwir-</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die hohe Abbruchrate im Placebo-Arm ist zu diskutieren.	kungen 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.
2.7.2.7 S.62- S.64	Anmerkung: Die weiteren Untersuchungen des Unternehmens sind laut IQWiG zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Es ist unverständlich, dass die EMA die Daten aus der Phase II Studie und dem Compassionate Use Programm nutzte, um die Wirksamkeit und ein positives Nutzen-Risikoverhältnis für alle betroffenen Patienten zu bestätigen, während dies bei der Nutzenbewertung nicht möglich sein soll. Die klinische Erfahrung zeigt, dass gerade die Patienten mit den Verlaufsformen, denen kein Zusatznutzen zugebilligt wurde, am stärksten von der Propranololtherapie profitieren (Schmerzen bei Ulzeration, rasches Einsetzen des Effekts bei drohender Obstruktion etc.) [2,3,9]. In unserem eigenen Patientenkollektiv haben gerade diese Gruppen einen hohen Benefit durch die Behandlung mit Propranolol. Die langwierigen Behandlungen durch das wiederholte Auftragen von Externa bei den oft schmerzhaften Ulzerationen entfallen durch die Behandlung mit Propranolol. In der Behandlung der obstruktiven Hämangiome im Bereich der Atemwege konnte durch	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 Wundpflegetmaßnahmen 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

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Propranolol die nicht so erfolgreiche und nebenwirkungsreiche Therapie mit Kortikoiden bzw. die wiederholten Narkosen mit einer Nd:YAG-Laser-Therapie verlassen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die weiteren Untersuchungen sollten ebenfalls zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>Hämangiom höheren Schweregrades, herangezogen¹. 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 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 vor-</p>

¹ EPAR zu Propranolol (EMA/CHMP/8171/2014), u.a. Seite 55

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>liegender Bewertung der Einschätzung der Zulassungsbehörde zur Zulässigkeit der Extrapolation der Studiendaten, auch unter Berücksichtigung der Besonderheiten und Limitierungen der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien.</p> <p>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 zeigen², andere wiederum postulieren eine vergleichbare Wirksamkeit^{3,4}. Ein weiterer Vorteil zeigt sich in der Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen^{3,4,5,7}.</p> <p>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 zweck-</p>

² 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

³ Malik M et al, Effect of propranolol vs prednisolone with prednisolone in the management of infantile hemangioma: A randomized controlled study; Journal of Pediatric Surgery (2013) 48, 2453-2459;

⁴ 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

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mäßige 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.</p> <p>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 gelten⁵, 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 Wis-</p>

⁵ 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.

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>senschaft und Praxis vorgetragen - Pathomechanismus des Hämangioms sowie der Wirkmechanismus von Propranolol unabhängig von der Lokalisation und der damit maßgeblich bedingten Schwere des Hämangioms sind⁶. 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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 <i>Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24</i> 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.</p>

⁶ Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung von Propranolol, Seite 13

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 Publikationen⁷) 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</p>

⁷ EPAR, Seite 57

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>In der Gesamtschau ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes eines Behandlungseffektes und somit eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Propranolol bei Patienten mit Lebens- oder funkti-</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ferdinand Kosch, Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenebecher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		onsbedrohendem Hämangiom oder mit ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflege-maßnahmen anspricht, nicht möglich. Es liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung) vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Propranolol Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. 2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-610/2014-11-27_Nutzenbewertung_IQWiG_Propranolol.pdf (aufgerufen Dezember 2014).
2. Kim LHC, Hogeling M, Wargon O, Jiwane A, Adams S. Propranolol: useful therapeutic agent for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Pediatric Surg* 2011, 46:759-763.
3. Truong MT, Chang KW, Berk DR, Heerema-McKenney A, Bruckner AL. Propranolol for the treatment of a life threatening subglottic and mediastinal infantile hemangioma. *J Pediatr* 2010, 156: 335- 338.
4. Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile hemangiomas: a review. *Arch Dis Child* 2011, 96:890-893.
5. Malik MA, Menon P, Rao KLN, Samujh R. Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma; a randomized controlled study. *J Pediatr Surg* 2013, 48: 2453-2459.
6. Rössler J, Braunschweiger F, Schill T. Medikamentöse Behandlungsansätze für infantile Hämangiome und lymphatische Malformationen. *HNO* 2014, 62:12-18.
7. Hogeling M, Adams S, Wargon S. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011,128: 259-266.
8. Liang MG, Frieden IJ. Infantile and congenital hemangiomas. *Semin Pediatr Surg* 2014, 23: 162-167.
9. Neri I, Piccolo V, Russo T, Bianchi A, Patrizi A. Congenital primarily ulcerated hemangioma mimicking cleft lip. *J Pediatr* 2013, 162 :882.

5.6 Stellungnahme des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ)

Datum	20.12.2014
Stellungnahme zu	Propranolol/ Hemangiol
Stellungnahme von	Dr. med. Burkhard Lawrenz Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ) <i>Mielenforster Str. 2, 51069 Köln</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Lawrenz, BVKJ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus der Zusammenfassung der Dossierbewertung des IQWiG [1] ist ersichtlich, dass für das Kinderarzneimittel Hemangirol (Propranolol) zur Behandlung infantiler Hämangiome eine Nutzenbewertung gemäß den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführt wurde. Dabei geht aus der Dossierbewertung nicht hervor, ob die spezielle Studien- und Zulassungssituation von Kinderarzneimitteln berücksichtigt wurde.</p> <p>Der Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ) setzt sich für die sichere Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit zugelassenen Arzneimitteln ein. In diesem Rahmen ist dem Berufsverband bewusst, dass klinische Studien mit Kindern nur im eingeschränkten Rahmen möglich sind. So sollte auch die Zahl der klinischen Studien, die zur Zulassung von Kinderarzneimitteln verwendet werden, auf das ethisch vertretbare Mindestmaß beschränkt sein. Somit ist die Anzahl von Studien, die zur Zulassung eines Kinderarzneimittels möglich sind, limitiert. Zum Ausgleich sollen bei der Zulassung laut europäischer Richtlinie [2] auch die bereits vorhandenen und in der Literatur publizierten Daten genutzt werden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund verwundert es, dass in der anschließenden Nutzenbewertung von speziell für Kinder zugelassenen Arzneimitteln dieselben Maßstäbe wie bei der Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen angelegt werden.</p> <p>Im Fall der Nutzenbewertung von Propranolol führt das zu der klinisch schwer nachvollziehbaren Bewertung des IQWiG, dass zwar für die Teilpopulation der Patienten, für die Daten aus einer kontrollierten Zulassungsstudie vorgelegt wurden, ein Zusatznutzen festgestellt wurde. Andererseits wurde für Patientenpopulationen, die</p>	<p><u>a) Patienten mit Lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom und</u> <u>b) Patienten mit ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht:</u></p> <p>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.</p> <p>Begründung:</p> <p>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>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 -</p>

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Lawrenz, BVKJ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>seit Jahren, gestützt durch Empfehlungen aus Leitlinien [3] und Literatur [4], erfolgreich mit dem Wirkstoff behandelt wurden, gerade kein Zusatznutzen festgestellt. Dies ist schwer nachvollziehbar, da der Einsatz des Beta-Blockers Propranolol weitgehend bisherige Therapien abgelöst hat, die mit erheblichen Belastungen für die Patienten verbunden waren (Allgemein-Anästhesie bei chirurgischen Verfahren, Nebenwirkungen bei Gabe von Steroiden bei Säuglingen [5]).</p> <p>Es ist kein Grund erkennbar, warum die Wirkung von Propranolol bei lebens- oder funktionsbedrohenden und ulzerierten, mit Schmerzen einhergehenden Hämangiomen anders sein soll als bei Hämangiomen, bei denen die Gefahr von Narben oder bleibenden Entstellungen besteht. Auch wenn die beiden erstgenannten Patientengruppen in der Zulassungsstudie nicht berücksichtigt wurden, kann durch Analogieschluss erwartet werden, dass Propranolol in diesen Patientengruppen den gleichen Zusatznutzen hat wie in der letztgenannten Patientengruppe, die in der Zulassungsstudie untersucht wurde.</p> <p>Hierfür gibt es in der Literatur bereits zahlreiche Hinweise [6-9]. Der Zusatznutzen gegenüber systemischen Glukokortikosteroiden begründet sich insbesondere in dem günstigeren Nebenwirkungsprofil von Propranolol [4,10,11], gegenüber operativen Therapie (inklusive Laser) im Wegfall der dafür notwendigen Allgemeinnarkose [12], in Einzelfällen auch auf eine Wirkung auf Hämangiome, die auf Glukokortikosteroide nicht angesprochen haben [13]. Aus diesen Gründen empfiehlt das Committee for Medicinal Products for Human Use</p>	<p>unterstützend im Rahmen des Zulassungsprozesses zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Propranolol bei Patienten mit einem Hämangiom höheren Schweregrades, herangezogen¹.</p> <p>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.</p> <p>Wie im Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde (EMA) auf Seite 56 aufgeführt, ist auch 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</p>

¹ EPAR zu Propranolol (EMA/CHMP/8171/2014), u.a. Seite 55

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Lawrenz, BVKJ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(CHMP) der European Medicines Agency (EMA) den systemischem Einsatz von Propranolol für alle genannten Patientengruppen [14].</p> <p>Werden diese Ergebnisse bei der Nutzenbewertung ignoriert, müssen weiterhin Kinder unnötigen Therapienebenwirkungen und Risiken ausgesetzt werden. Gerade bei Kindern mit lebens- oder funktionsbedrohenden sowie ulzerierten und mit Schmerzen einhergehenden Hämangiomen ist eine Therapie notwendig. Es gibt keine Hinweise, dass die Therapie mit Propranolol bei diesen Patientengruppen Nachteile hat. Zusätzliche Studien, die den Zusatznutzen bei den Patientengruppen belegen, bei denen die Zulassungsstudie dazu nicht geeignet ist, werden aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden können.</p> <p>Der BVKJ spricht sich daher dafür aus, die Bewertung von Kinderarzneimitteln so anzupassen, dass der speziellen Studiensituation Rechnung getragen wird und die Entwicklung, und Zulassung von weiteren Kinderarzneimitteln sowie der Einsatz von zugelassenen Kinderarzneimitteln mit weniger Nebenwirkungen gegenüber konventionellen Therapien mit erheblichen Nebenwirkungen gefördert wird .</p>	<p>pädiatrischen klinischen Studien.</p> <p>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 zeigen², andere wiederum postulieren eine vergleichbare Wirksamkeit^{3,4}. Ein weiterer Vorteil zeigt sich in der Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen^{3,4,5,7}.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

² 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

³ 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;

⁴ 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

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Lawrenz, BVKJ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anforderungen, die nach der Verordnung über sog. Kinderarzneimittel für die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln für eine pädiatrische Verwendung gelten⁵, 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 abzu- sehen, 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 sind⁶. 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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 <i>Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24</i></p>

⁵ 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.

⁶ Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung von Propranolol, Seite 13

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Lawrenz, BVKJ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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 Publikationen⁷) 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</p>

⁷ EPAR, Seite 57

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Lawrenz, BVKJ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><u>Fazit:</u> 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 ausgerichtete Behandlung) vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt</p>

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Lawrenz, BVKJ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht zulässt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. IQWiG (2014): IQWiG- Berichte – Nr. 260_Propranolol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff : Dezember 2014]. URL : https://www.iqwig.de/download/A14-29_Propranolol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
2. Europäische Union (2006): Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel. [Zugriff : Dezember 2014] URL : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf
3. AWMF (2012): Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindalter. [Zugriff : Dezember 2014] URL : http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-100l_S2k_Haemangiome_112012-122014.pdf
4. Drolet B. et al. (2013): Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics*; 131:128-140.
5. Izadpanah A. et al. (2013): Propranolol versus Corticosteroids in the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 131:601-613.
6. Bajaj Y. et al. (2013): Great Ormond Street Hospital treatment guidelines for use of propranolol in infantile isolated subglottic haemangioma. *The Journal of Laryngology & Otology*; 127:295-298.
7. Bauer-Delto A. (2013): Hämangiome – Diagnostische Herausforderungen und therapeutische Perspektiven. *Pädiatrix*; 1:4-8.
8. Bauman N. et al. (2014): Propranolol vs Prednisolone for Symptomatic Proliferating Infantile Hemangiomas – A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngology Head Neck Surgery*; 140(4):323-330.
9. Hermans D. et al. (2013): Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *British Journal of Dermatology*; 168:837-843.
10. Malik M. (2013): Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: A randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Surgery*; 48:2453-2459.
11. Price C. et al. (2011): Propranolol vs Corticosteroids for Infantile Hemangiomas – A Multicenter Retrospective Analysis. *Archives of Dermatology*; 147(12):1371-1376.
12. Perkins J. et al. (2014): Propranolol Therapy for reducing the Number of Nasal Infantile Hemangioma Invasive Procedures. *JAMA Otolaryngology Head Neck Surgery*; 140(3):220-227.
13. Léauté-Labrèze C. et al. (2008): Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *New England Journal of Medicine*; *New England Journal of Medicine*; 358(24):2649-2651.
14. EMA (2014): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Summary of opinion (initial authorisation) Hemangiol propranolol. [Zugriff : Dezember 2014] URL : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002621/WC500161926.pdf

5.7 Stellungnahme der Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)

Datum	22.12.2014
Stellungnahme zu	Propranolol, Hemangirol®
Stellungnahme von	Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM) Kontakt Tel: 0228 95745 51 mobil: 0151 6562 4768 Fax: 0228 95745 90 email: franken@arzneimittel4kids.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Initiative Arzneimittel für Kinder e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einbindung von Patienten- bzw. Elternorganisationen in die Beschlussfassung</u></p> <p>Die Zulassung eines Fertigarzneimittels unter PUMA stellt bereits für die betroffenen Patienten und ihre Erziehungsberechtigten sowie den behandelnden Arzt einen Zusatznutzen dar. Die derzeitige Rezeptur- oder Defekturnherstellung (z.B. gemäß NRF 11.142, [1]) wird mit ungenügenden Inprozess- und Qualitätsprüfungen („Die Lösung muss klar und farblos sein“) durchgeführt.</p>	
<p><u>Festlegung der Vergleichstherapie (Abwarten vs. Kortikoidtherapie)</u></p> <p>Die Argumentation für eine Erweiterung der Vergleichstherapien ist nicht nachvollziehbar. Die angeführten Behandlungsstrategien sind entweder nicht wissenschaftlich evident belegt oder nur bei wenigen Patienten (Kortikoid-Therapie) anwendbar [2]. Da Propranolol seit der Publikation von Léauté-Labrèze (2008) [3] in großem Umfang im unlicensed use eingesetzt wird, kann im besten Fall gegen die abwartende Behandlung verglichen werden, wie vom pU ausgeführt.</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Propranolol zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, ist:</p> <p>eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung</p> <p>Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none">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. <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>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 (Hemangi-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ol[®]) sind Glucocorticoide (z.B. Prednisolon) zugelassen.</p> <p>zu 2. Als nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen operative Maßnahmen, Lasertherapie oder eine Kryotherapie in Abhängigkeit von Schweregrad und Lokalisation des Hämangioms, in Betracht.</p> <p>zu 3. Es liegen bisher keine Beschlüsse des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.</p> <p>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 La-</p>

Stellungnehmer: Initiative Arzneimittel für Kinder e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ser-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.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Berücksichtigung von Daten aus dem Unlicensed Use von Propranolol bei infantilem Hämangiom</u></p> <p>Beobachtungsstudien sollten in die Bewertung aufgenommen werden, da Propranolol entweder als Rezeptur- oder Defekturarztneimittel oder als „Special medicine“ (in UK) bereits erfolgreich eingesetzt wurde. Umfangreiche Erfahrungen liegen u.a. in der Kinderchirurgie der Universitätsklinik Heidelberg [5] und der Klinik für Kinderchirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin vor, die beide bereits seit 2008 erfolgreich Propanolol als Behandlungsoption einsetzen.</p>	<p>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, herangezogen¹.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Abbruchrate</u></p> <p>In der in der Bewertung berücksichtigten Studie wurde eine hohe Abbruchrate in der Vergleichsgruppe bemängelt. Diese wurde im Wesentlichen dadurch verursacht, dass die Therapie mit Propranolol gegenüber der abwartenden Behandlung derart erfolgreich war, dass sich Eltern für den Abbruch und die Aufnahme ihrer Kinder in die Verumgruppe entschieden. Dies darf nicht als unzureichender Vergleich bzw. zu Ungunsten des pU ausgelegt wer-</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Studie V00400SB 201 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</p>

¹ EPAR zu Propranolol (EMA/CHMP/8171/2014), u.a. Seite 55

Stellungnehmer: Initiative Arzneimittel für Kinder e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den, da es sich um eine nachvollziehbare und ethisch begründbare Entscheidung handelt.</p>	<p>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.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>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.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24</i></p> <p>Die der Auswertung dieses Endpunktes zugrunde liegende Operationalisierung ermöglichte ausschließlich eine Beurteilung der Veränderung der sichtbaren (oberflächlichen) Komponente des Zielhämangioms, so</p>

Stellungnehmer: Initiative Arzneimittel für Kinder e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass dieser Endpunkt abweichend von der Bezeichnung durch den pharmazeutischen Unternehmer diesbezüglich konkretisiert wurde². 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, 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 (Erset-</p>

² vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier gewählte Bezeichnung des Endpunktes: *Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“*

Stellungnehmer: Initiative Arzneimittel für Kinder e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zungsstrategie 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.</p> <p>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.</p> <p><i>Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24</i></p> <p>Dieser Endpunkt wurde in der Studie V00400SB 201 durch den Prüfarzt</p>

Stellungnehmer: Initiative Arzneimittel für Kinder e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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 Sensitivitätsanalysen³ bezüglich der Ersetzung fehlender Werte durchgeführt. Hiermit wurde untersucht, wie unterschiedliche Szenarien zur Ersetzung fehlender Werte den Therapieeff-</p>

³ Zur Methodik der Ersetzungsstrategien, siehe IQWiG-Dossierbewertung A14-29, Seite 27

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fekt von Propranolol beeinflussen; dies betraf 11 von 101 Patienten (10,9%) im Propranolol-Arm, 36 von 55 Patienten im Placebo-Arm (65,5%).</p> <p>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.</p> <p><i>Komplikationen des Zielhämangioms (funktionelle Beeinträchtigung, Ulzerationen und Blutungen)</i></p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist daher für diesen patientenrelevanten Endpunkt nicht belegt.</p> <p><i>Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (im Gesicht; nicht im Gesicht)</i></p> <p>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.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>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.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><i>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungs-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>men (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.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i></p> <p>Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen⁴ sowie Diarrhoe⁵ 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</p>

⁴ Systemorganklasse des MedDRA

⁵ Preferred Term (MedDRA bevorzugte Bezeichnung)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen in den Studienarmen in etwa dem Verhältnis der Behandlungsdauern in den beiden relevanten Studienarmen entsprach.</p> <p>Für weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schlafstörungen, Bronchospasmus, Hypoglykämie, Bronchitis, Hypotonie und Bradykardie) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Propranolol.</p> <p>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.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Propranolol bei Patienten mit einem Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden</p>

Stellungnehmer: Initiative Arzneimittel für Kinder e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p>
<p><u>Neue bibliographische Literatur ist vorhanden:</u></p> <p>L. Solman, A. Murabit, M. Gnarra, J.I. Harper, S.B. Syed, M. Glover. Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. Arch Dis Child 99: 1132-1136 (2014) [4]</p> <p>Die Arbeit zeigt weitere Indikationen, die über die Behandlung im Sinne einer kosmetischen Wirksamkeit hinausgehen. Die Autoren bezeichnen den unlicensed use von Propranolol-Zubereitungen als „First line therapy“ und widersprechen damit der Argumentation des G-BA/IQWiG.</p>	
<p><u>Einschränkung der Anwendungsgebiete im Widerspruch zu den Grundkonzepten der EG-Verordnung (1901/2006) zu Kinderarzneimitteln</u></p>	<p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol (Hemangirol) erfolgte für das zugelassene Anwendungsgebiet⁶:</p> <p>Propranolol (Hemangirol®) ist zur Behandlung proliferativer infantiler</p>

⁶ Fachinformation Propranolol (Hemangirol)

Stellungnehmer: Initiative Arzneimittel für Kinder e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Hämagiol handelt es sich um eine sogenannte PUMA-Zulassung (Paediatric Use Marketing Authorisation) gemäß den Vorgaben der EG-Verordnung 1901/2006 zu Kinderarzneimitteln. PUMA-Arzneimittel werden ausschließlich für bestimmte Altersgruppen bei Kindern zugelassen und erfüllen somit eine Alleinstellung. Ebenso wie bei den Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden (Orphan drugs) ist davon auszugehen, dass es für die Behandlung in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe keine therapeutisch gleichwertige Alternative gibt. Über die Notwendigkeit einer solchen Zulassung sowie über Art und Umfang der vorzulegenden Daten entscheidet vor der Zulassung ein europäisches Expertengremium, das Paediatric Committee (PDCO) bei der europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde, der EMA. Eine Einschränkung der dort unterstützten und nachher zugelassenen Anwendungsgebiete widerspricht dem Grundkonzept der EG-Verordnung, ein solches Arzneimittel in ganz Europa für die pädiatrische Therapie verfügbar zu machen. [6]</p>	<p>Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none">- 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. <p>Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen (siehe Abschnitt 4.2).</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. ABDA. Neues Rezeptur Formularium Rezepturhinweise: Propranololhydrochlorid. Eschborn: Govi-Verlag (2013).
2. P.H. Höger. Hämangiome – neue Aspekte zu Pathogenese, Differenzialdiagnosen und Therapie. Monatsschr Kinderheilkd 159:1109–1118 (2011).
3. C. Léauté-Labrèze, E. Dumas de la Roque, T. Hubiche, F. Boralevi, J.-B. Thambo, A. Taïeb, Propranolol for severe haemangiomas of in-fancy. New Engl. J. Med. 358: 2649-2651 (2008).
4. L. Solman, A. Murabit, M. Gnarra, J.I. Harper, S.B. Syed, M. Glover. Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. Arch Dis Child 99: 1132-1136 (2014).
5. C.J. Kleber, A. Spiess, J. B. Kleber, U. Hinz, S. Holland-Cunz, J. Weiss. Urinary matrix metalloproteinases-2/9 in healthy infants and hae-mangioma patients prior to and during propranolol therapy. Eur J Pediatr 171:941–946 (2012).
6. Initiative Arzneimittel für Kinder e.V., Kinderarzneimittel im deutschen Gesundheitswesen, unpublished, Stand: 2. April 2014

5.8 Stellungnahme Dr. Léauté-Labrèze

Datum	19.12.2014
Stellungnahme zu	Propranolol/ Hemangirol®
Stellungnahme von	Christine Léauté-Labrèze, MD CHU de Bordeaux Hospital F- 33000 Bordeaux Phone: +33 (0)5 56 79 59 42 e-mail: christine.labreze@chu-bordeaux.fr

Preface:

Courtesy translation.

Every reasonable effort has been made to ensure the accuracy of this translation. However, only the original English version of the document is binding.

Vorbemerkung:

Gefälligkeitsübersetzung.

Es wurde jede Anstrengung unternommen, um die Richtigkeit dieser Übersetzung zu gewährleisten. Dennoch ist nur die ursprüngliche englische Version des Dokuments bindend.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrèze, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In the summary of its dossier report IQWiG (1) states:</p> <p>It may well be possible that watchful waiting may be taken into consideration as appropriate comparative treatment in terms of a patient-individualised treatment for a subpopulation in the area of application of propranolol. However, there are also some other patient-individualised treatment options for the area of application in question (e.g., glucocorticoids for a subsection of the area of application of propranolol). The restriction of the comparative treatment made by the pharmaceutical company (watchful waiting only) ruled out these other possible therapeutic options.</p> <p>In our opinion the first line use of glucocorticoids for infantile hemangioma requiring systemic therapy cannot be justified anymore after our first (2) and all subsequent publications on the efficacy of propranolol in infantile hemangioma (3, 4, 5, 6).</p> <p>In der Zusammenfassung seiner Dossierbewertung stellt das IQWiG (1) fest:</p> <p>Es ist zwar möglich, dass für eine Teilpopulation im Anwendungsgebiet von Propranolol das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. Im vorliegenden Anwendungs-</p>	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Propranolol (Hemangiol®) gemäß Fachinformation:</u></p> <p>Propranolol (Hemangiol®) ist zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none">- Lebens-oder funktionsbedrohendes Hämangiom

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrière, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gebiet sind jedoch auch andere patientenindividuell ausgerichtete Behandlungsoptionen vorstellbar (z. B. Glukokortikoide für einen Teilbereich des Anwendungsgebiets von Propranolol). Die Konkretisierung des pU schloss diese möglichen Therapiemöglichkeiten aus.</p> <p>Nach unserer Meinung ist nach unserer Erstpublikation (2) und der Publikation weiterer Daten (3, 4, 5, 6) zur Wirksamkeit von Propranolol bei infantilen Hämangiomen die Verwendung von Glukokortikoiden als Erstlinien-Therapie für Hämangiome mit systemischem Therapiebedarf nicht mehr zu rechtfertigen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/ oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht - Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht <p>Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Propranolol zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, ist:</p> <p>eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung</p> <p>Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrière, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none">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. <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>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 (Hemangirol®) sind Glucocorticoide (z.B. Prednisolon) zugelassen.</p> <p>zu 2. Als nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen operative Maß-</p>

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrèze, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nahmen, Lasertherapie oder eine Kryotherapie in Abhängigkeit von Schweregrad und Lokalisation des Hämangioms, in Betracht.</p> <p>zu 3. Es liegen bisher keine Beschlüsse des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrèze, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrèze, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In the summary of its dossier report IQWiG (1) states:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Morbidity2. Complete / nearly complete resolution of the target haemangioma at week 24 <p>The assessment of the endpoint complete / nearly complete resolution of the target haemangioma at week 24 (as assessed by the investigator based on the clinical examinations and photo-documentation) was based on several analyses, each of which showed results that were not statistically significant. As a whole, this did not reveal any additional benefit of propranolol in comparison with watchful waiting (with placebo).</p> <p>Having been coordinating investigator of the confirmatory study 201 I would like to emphasize that we took great effort in developing together with FDA and EMA a primary endpoint that was clinically meaningful, whose robustness was assessed all along the evaluation process and assessed independently from individual investigators (7, 8). Contrary to the centralized assessment, the individual investigators did not receive a standardized training for assessing complete/near complete resolution of target hemangioma, and their assessment can therefore never have the same value as the centralized assessment. These conclusions will</p>	

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrèze, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>be reflected in the forthcoming publication of the confirmatory study that was accepted for release in the New England Journal of Medicine.</p> <p>Example photographs with divergent results between the centralized and Investigator assessments are provided for patients receiving propranolol 3 mg/kg/day for 6 months. In all cases the central reading at week 24 was complete/nearly complete resolution (success) and the Investigator reading was not complete/nearly complete resolution (failure). Upon inspection of these photographs it is clear that a ‘response’ to propranolol treatment in each case is indisputable (Patients 080104, 45025), but that the difference in whether the resolution was considered ‘complete/nearly complete’ lies in the subjective interpretation of ‘nearly complete’: defined as a minimal degree of residual telangiectasis, erythema, skin thickening, soft tissue swelling and/or distortion of anatomical landmarks (and/or minimal palpable component for Investigator’s assessment).</p> <p>In these example photographs, it appears to be the degree of residual telangiectasis that has caused the divergence in assessment. This residual telangiectasis is most visible in cases of hemangiomas that at baseline had a more prominent erythematous superficial component. However, the visible positive response to treatment seems irrefutable (Patient 711706).</p> <p>As the major difference seen between these assessments lies in the subjective interpretation of whether or not the hemangioma presented a ‘minimal degree’ of residual marks, results of the more robust, validated centralized assessment were presented. This robustness is a result of the thorough training given to the two centralized readers, which was</p>	

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrèze, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>not done for Investigators (due to their distribution across 56 centers spread over 5 continents).</p> <p>In der Zusammenfassung seiner Dossierbewertung stellt das IQWiG (1) fest:</p> <p>Morbidität</p> <p>Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24</p> <p>Für den Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 (Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der klinischen Untersuchungen und Fotodokumentation) wurden mehrere Analysen herangezogen, die stets ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zeigten. Insgesamt ergibt sich daraus kein Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe).</p> <p>Als koordinierende Prüfarztin der konfirmatorischen Studie 201 möchte ich betonen, dass wir zusammen mit FDA und EMA große Anstrengungen unternommen haben, um einen primären Endpunkt zu entwickeln, der klinisch relevant war, dessen Robustheit während des gesamten Bewertungsprozesses beurteilt und und der unabhängig von den einzelnen Prüfern bewertet wurde (7, 8). Im Gegensatz zu der zentralen Bewertung erhielten die einzelnen Prüfer kein standardisiertes Trai-</p>	<p><i>Vollständige/nähezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24</i></p> <p>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 wurde¹. 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, 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 abbrechen sowie</p>

¹ vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier gewählte Bezeichnung des Endpunktes: *Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/nähezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“*

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrière, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ning zur Bewertung der vollständigen/nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms, und ihre Bewertung kann daher niemals denselben Wert wie die zentrale Bewertung haben. Dies spiegelt sich auch in der anstehenden Publikation der konfirmatorischen Studie, die vom New England Journal of Medicine akzeptiert wurde.</p> <p>Der Stellungnahme beigefügt sind Beispiele von Fotografien von Patienten, die 3 mg/kg/Tag Propranolol für 6 Monate erhielten, mit divergierenden Resultaten zwischen der zentralisierten und den Beurteilungen der Prüfarzte. In allen Fällen war die zentrale Lesart in Woche 24 vollständige/nahezu vollständige Rückbildung (Erfolg) und die Lesart der Prüfarzte war nicht vollständige/nahezu vollständige Rückbildung (Misserfolg).. Bei Überprüfung dieser Fotografien ist klar, dass ein Ansprechen auf die Propranolol-Behandlung in jedem Fall unstrittig ist (Patienten 080104, 45025), aber dass die Differenz, ob die Rückbildung als "vollständig/nahezu vollständig" betrachtet wurde, in der subjektiven Interpretation von „nahezu vollständig“ liegt: definiert als minimaler Grad von residueller Telangiektasie, Erythem, Hautverdickung, Bindegewebschwellung und/oder , Deformation anatomischer Strukturen (und/oder minimal tastbarer Komponente für die Beurteilung des Prüfarztes).</p> <p>In diesen beispielhaften Fotografien scheint es der Grad von residueller Telangiektasie zu sein, der die Abweichung in den Beurteilungen verursacht. Diese residuelle Telangiektasie ist am meisten sichtbar in den Fällen von Hämangiomen, die bei Baseline eine auffälligere erythematöse oberflächliche Komponente aufwiesen. Dennoch scheint das sichtbare positive Ansprechen auf die Behandlung unbestreitbar (Patient 711706).</p>	<p>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.</p> <p>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 Studienar-</p>

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrière, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da der wesentliche Unterschied, der zwischen diesen Beurteilungen zu erkennen ist, in der subjektiven Interpretation liegt, ob das Hämangiom einen "minimalen Grad" von residuellen Kennzeichen aufwies, wurden die robustere, validierte zentralisierte Beurteilung präsentiert. Diese Robustheit ist das Resultat des sorgfältigen Trainings, welches die beiden zentralen Beurteiler erhielten, und das nicht für die Prüfärzte durchgeführt wurde (aufgrund ihrer Verteilung über 56 Prüfzentren auf 5 Kontinenten).</p>	<p>men, 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.</p>
<p>In the summary of its dossier report IQWiG (1) states:</p> <p>On the basis of the trial V00400SB 201, a statement regarding an additional benefit of propranolol can be made for the subpopulation of patients whose proliferative infantile haemangioma requires systemic treatment with a risk of permanent scars or disfigurement and for whom watchful waiting in terms of a patient-individualised treatment is an option as appropriate comparative treatment. In summary, there is an indication of a major additional benefit of propranolol in comparison with the appropriate comparative treatment watchful waiting for patients of this subpopulation.</p> <p>No proof of additional benefit has been revealed for the other subpopulations of the area of application.</p>	

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrèze, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>We disagree and would like to emphasize that our first publication Léauté-Labrèze et al. 2008 (2) already describes the efficacy and benefit in patients with obstructive and potentially life-threatening hemangioma. As coordinating investigator for study 102 (9), that was not used by IQWiG for assessment for patients with ulcerated or function-threatening hemangioma, I can confirm that this study included patients with these types of hemangioma and should therefore be considered as supportive for proving benefit for these patient groups. In addition, starting from 2010 university hospitals participated in a French Compassionate Use Program (CUP) (10, 11) including patients with life-, function-threatening and ulcerated hemangioma and we have observed many of these patients benefiting from propranolol treatment. Even if this CUP was not designed for directly assessing efficacy, we have data on 697 patients whose treatment discontinuation was fully documented: reason for treatment discontinuation was “Good efficacy” in 584 patients (83.8%).</p> <p>These data in patients with ulcerated or function-threatening or potentially life-threatening hemangioma confirm on a large population the efficacy that I initially observed.</p> <p>In der Zusammenfassung seiner Dossierbewertung stellt das IQWiG (1) fest:</p> <p>Aus der Studie V00400SB 201 ist eine Aussage zum Zusatznutzen von Propranolol für die Teilpopulation von Patienten möglich, deren proliferatives infantiles Hämangiom einer systemischen Therapie bedarf, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht und bei dem das abwartende Vor-</p>	<p>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.</p> <p>Begründung:</p> <p>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol bei Patienten mit einem Hämangiom höheren Schweregrades (lebens- oder funktionsbe-</p>

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrèze, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. In der Gesamtschau ergibt sich für die Patienten dieser Teilpopulation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Propranolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen.</p> <p>Für die weiteren Teilpopulationen des Anwendungsgebiets ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Dem stimmen wir nicht zu und möchten betonen, dass schon unsere erste Publikation Léauté-Labrèze et al. 2008 (2) die Wirksamkeit und den Nutzen für Patienten mit obstruktiven und potentiell lebensbedrohlichen Hämangiomen beschreibt. Als koordinierende Prüfärztin von Studie 102 (9), die vom IQWiG nicht für die Bewertung von Patienten mit ulzerierten oder funktionseinschränkenden Hämangiomen genutzt wurde, kann ich bestätigen, dass diese Studie Patienten mit dieser Art von Hämangiomen einschloss und sie daher unterstützend für den Nutzenbeleg bei diesen Patientengruppen betrachtet werden sollte. Es ist hinzuzufügen, dass Universitätskrankenhäuser seit 2010 an einem französischen Compassionate Use Programm (CUP) (10, 11) teilnehmen, das Patienten mit lebens-, funktionsbedrohenden und ulzerierten Hämangiomen einschließt, und wir viele dieser Patienten beobachten konnten, die von der Propranolol Behandlung profitiert haben.</p> <p>Selbst wenn dieses CUP nicht zur direkten Beurteilung der Wirksamkeit geplant war, so haben wir doch Daten für 697 Patienten, deren Be-</p>	<p>drohendem 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.</p> <p>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 wer-</p>

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

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrèze, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handlungsabbruch vollständig dokumentiert wurde: der Grund für Behandlungsabbruch war „Gute Wirksamkeit“ bei 584 Patienten (83.8%).</p>	<p>den, dass die resultierende Datenbasis unvollständig ist. Wie im Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde (EMA) auf Seite 56 aufgeführt, ist auch 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.</p> <p>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}.</p> <p>Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass Glucocorticoide nur bei</p>

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

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrière, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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 abzu- sehen, zumal - wie im Stellungnahmeverfahren von den Vertretern der medizinischen Wissenschaft und Praxis vorgetragen - Pathomechanismus des Hämangioms sowie der Wirkmechanismus von Propranolol</p>

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.

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrière, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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 <i>Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24</i> 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.</p> <p>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 angepasste Behandlung (hier: Glucocorticoide)) kann zudem auf Basis ei-</p>

⁷ Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung von Propranolol, Seite 13

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrière, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nes 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</p>

⁸ EPAR, Seite 57

Stellungnehmer: Christine Léauté-Labrèze, MD, CHU de Bordeaux Hospital

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(über alle Studien/Patientenpopulationen hinweg) Hypoglykämie, Bradykardie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Hypotonie und Bronchospasmus.</p> <p><u>Fazit:</u> 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 ausgerichtete Behandlung) vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. IQWiG (2014): IQWiG- Berichte – Nr. 260_Propranolol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Access : Decembre 2014]. URL : https://www.iqwig.de/download/A14-29_Propranolol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
2. Léauté-Labrèze C. et al. (2008): Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *New England Journal of Medicine*; 358(24):2649-51.
3. Léauté-Labrèze C. et al. (2013): Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants < 4 months of age. *British Journal of Dermatology*; 169:181-3.
4. Izadpanah A. et al. (2013): Propranolol versus Corticosteroids in the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 131:601-13.
5. Bertrand J. et al. (2011): Propranolol versus Prednisone in the Treatment of Infantile Hemangiomas: A Retrospective Comparative Study. *Pediatric Dermatology*; 28(6): 649-54.
6. Bauman N. et al. (2014): Propranolol vs Prednisolone for Symptomatic Proliferating Infantile Hemangiomas – A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngology Head Neck Surgery*; 140(4):323-30.
7. FDA (2009): Meeting (Teleconference) Minutes January 30, 2009 Drug: propranolol hydrochloride oral solution Sponsor: Pierre Fabre Dermatologie Application: Pre-IND 104,390 Proposed indication: proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy.
8. EMA (2009): Scientific Advice Propranolol Hydrochloride.
9. Pierre Fabre Dermatologie (2012): Clinical Study Report – A multicentre, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of propranolol in infants treated for proliferating infantile haemangiomas (IHS) requiring systemic therapy - Synopsis.
10. ANSM (2014): Liste des ATU de cohorte arrêtées – Propranolol Pierre Fabre Dermatologie, 3,75 mg/ml, solution buvable. [Access : Decembre 2014]. URL : <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/Liste-des-ATU-de-cohorte-arretees/PROPRANOLOL-Pierre-Fabre-Dermatologie-3-75-mg-ml-solution-buvable>
11. Pierre Fabre Dermatologie (2014): Compassionate Use Program (CUP) Final Bridging Report for: Propranolol Pierre Fabre Dermatologie oral solution (3.75 mg/ml propranolol).

5.9 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Datum	22. Dezember 2014
Stellungnahme zu	Propranolol/ Hemangiol
Stellungnahme von	<p>Professor Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi¹ Professor Dr. med. Regina Fölster-Holst² Prof. Dr. med. Henning Hamm³ PD Dr. med. Hagen Ott⁴ PD Dr. med. Nina Schnop⁵</p> <p>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V. in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft</p> <p>¹Charité Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie Charitéplatz 1 10117 Berlin</p> <p>² Klinik für Dermatologie der Universität Schleswig Holstein Schittenhelmstr. 7 24105 Kiel</p> <p>³ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Universität Würzburg Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg</p> <p>⁴ AUF DER BULT Zentrum für Kinder und Jugendliche, Kinder- und Jugendkrankenhaus 30173 Hannover</p> <p>⁵ Dermatologische Klinik der TU München Biedersteiner Straße 29 80803 München</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 9 Zusammenfassung IQWiG Dossierbewertung (1):</p> <p>Aus der Studie V00400SB 201 ist eine Aussage zum Zusatznutzen von Propranolol für die Teilpopulation von Patienten möglich, deren proliferatives infantiles Hämangiom einer systematischen Therapie bedarf, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht und bei dem das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für die Patienten dieser Teilpopulation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Propranolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen.</p> <p>Für die weiteren Teilpopulationen des Anwendungsgebiets ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Diese Schlussfolgerung teilen wir nicht.</p> <p>Bereits 2008 konnte in der ersten Publikation von Léauté-Labrèze et al. (2) beschrieben werden, dass die Behandlung mit Propranolol bei Patienten mit obstruktiven und potentiell lebensbedrohlichen Hämangiomen erfolgreich war und somit einen wichtigen Nutzen für betroffene Säuglinge darstellt.</p> <p>Ferner ist dem Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A (3) zu entnehmen, dass die Wirksamkeit von Propranolol bei Patienten mit proliferierendem infantilem Hämangiom hohen Schweregrades sowohl in einer klinischen Studie (Studie V00400SB102) als auch im Rahmen von einem großen Compassionate Use Program gezeigt werden konnte. Weitere im Dossier (Abschnitt 4.3.2.3) zitierte Studien von Hogeling et al. (4) und Malik et al. (5) zeigen den Behandlungserfolg von Propranolol bei Kindern mit funktionsbedrohenden Hämangiomen bzw. bei Kindern</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Propranolol wie folgt bewertet:</p> <p><u>a) Patienten mit Lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom und</u> <u>b) Patienten mit ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht:</u></p> <p>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.</p> <p>Begründung:</p> <p>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Hämangiomen hohen Schweregrades. In einer von Marqueling et al. (6) publizierten Metaanalyse, die 41 Studien mit 1264 Kindern zusammenfasst, wird ebenfalls die hohe Effektivität auch bei obstruktiv-funktionsbeeinträchtigenden Hämangiomen bei gleichzeitig sehr geringer Rate schwerwiegender Nebenwirkungen hervorgehoben. Auch die vergleichende Studie von Baumann et al (7) zeigt den Vorteil der Behandlung von symptomatischen proliferierenden Hämangiomen gegenüber Prednisolon. Anhand dieser Ergebnisse sind wir der Auffassung, dass ein erheblicher Zusatznutzen der Behandlung mit Propranolol für Patienten mit einem Hämangiom hohen Schweregrades gezeigt werden konnte.</p>	<p>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, herangezogen¹. 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 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</p>

¹ EPAR zu Propranolol (EMA/CHMP/8171/2014), u.a. Seite 55

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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 zeigen², andere wiederum postulieren eine vergleichbare Wirksamkeit^{3,4}. Ein weiterer Vorteil zeigt sich in der Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen^{3,4,5,7}.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

² Bauman N et al., Propranolol vs Prednisolone for Symptomatic Proliferating Infantile Hemangiomas A randomized trial; JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery, jamaotology.com, published online February 13, 2014

³ Malik M et al, Effect of propranolol vs prednisolone with prednisolone in the management of infantile hemangioma: A randomized controlled study; Journal of Pediatric Surgery (2013) 48, 2453-2459;

⁴ 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

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 gelten⁵, 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 Hochrisikopopulation 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 sind⁶. 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Für Patienten mit proliferativem infantilem Hämangiom höheren Schwere-</p>

⁵ 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.

⁶ Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung von Propranolol, Seite 13

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>regrades (lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom oder ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht) wird bezüglich der <i>Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24</i> 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.</p> <p>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 Publikationen⁷) 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</p>

⁷ EPAR, Seite 57

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><u>Fazit:</u> 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 (patientenin-</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dividuell ausgerichtete Behandlung) vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p> <p><u>c) Patienten mit Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht:</u></p> <p>Für Patienten mit Hämangiomen, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht, liegt ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>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.</p> <p>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 Be-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>handlungsphase sollten die Patienten für weitere 72 Wochen (bis Woche 96) weiterbeobachtet werden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 Pati-</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entenpopulation das abwartende Vorgehen geeignet war.</p> <p>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).</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Insgesamt lassen sich auf Basis der Studie V00400SB 201 Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(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.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>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.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24</i></p> <p>Die der Auswertung dieses Endpunktes zugrunde liegende Operationalisierung ermöglichte ausschließlich eine Beurteilung der Veränderung</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der sichtbaren (oberflächlichen) Komponente des Zielhämangioms, so dass dieser Endpunkt abweichend von der Bezeichnung durch den pharmazeutischen Unternehmer diesbezüglich konkretisiert wurde⁸. 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, 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 An-</p>

⁸ vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier gewählte Bezeichnung des Endpunktes: *Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>satz 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.</p> <p>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.</p> <p><i>Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24</i></p> <p>Dieser Endpunkt wurde in der Studie V00400SB 201 durch den Prüfarzt mittels klinischer (Tast-)Untersuchung und falls notwendig durch Hinzu-</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nahme 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.</p> <p>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 Sensitivitätsanalysen⁹ 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</p>

⁹ Zur Methodik der Ersetzungsstrategien, siehe IQWiG-Dossierbewertung A14-29, Seite 27

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(10,9%) im Propranolol-Arm, 36 von 55 Patienten im Placebo-Arm (65,5%).</p> <p>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.</p> <p><i>Komplikationen des Zielhämangioms (funktionelle Beeinträchtigung, Ulzerationen und Blutungen)</i></p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (im Gesicht; nicht im Gesicht)</i></p> <p>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.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>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.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten im Propranolol-Arm (96%) und 43 von 55 (78,2%) der Patienten im Vergleichsarm zeigten mind. 1 unerwünschtes Ereignis.</p> <p><i>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i></p> <p>Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen¹⁰ sowie Diarrhoe¹¹ 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 Zu-</p>

¹⁰ Systemorganklasse des MedDRA

¹¹ Preferred Term (MedDRA bevorzugte Bezeichnung)

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>satznutzens 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 sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen in den Studienarmen in etwa dem Verhältnis der Behandlungsdauern in den beiden relevanten Studienarmen entsprach.</p> <p>Für weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schlafstörungen, Bronchospasmus, Hypoglykämie, Bronchitis, Hypotonie und Bradykardie) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu gunsten oder zuungunsten von Propranolol.</p> <p>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.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Propranolol bei Patienten mit einem Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.7.2.7 S. 64	<p>Anmerkung:</p> <p>Der Bewertung des IQWiG ist zu entnehmen, dass anhand der vom pU vorgelegten Evidenz aus weiteren Untersuchungen die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie V00400SB 201 auf die Zulassungspopulation unklar bleibt.</p> <p>Diese Aussage führt zu einer deutlichen Diskrepanz, wenn in Betracht gezogen wird, dass einerseits die Ergebnisse aus den erwähnten Untersuchungen (Phase II Studie und Compassionate Use Program) zur Beurteilung der Wirksamkeit und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Propranolol im Rahmen der EMA-Zulassung berücksichtigt wurden und für die Definition der zu behandelnden Zielgruppe entscheidend waren, andererseits bei der Nutzenbewertung keine gleichwertige Anerkennung gefunden haben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die weiteren Untersuchungen sollten ebenfalls zur Feststellung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	Siehe Ausführungen ,Seite 195 ff.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG (2014): IQWiG- Berichte – Nr. 260_Propranolol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff : Dezember 2014]. URL :https://www.iqwig.de/download/A14-29_Propranolol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
2. Léauté-Labrèze C. et al. (2008): Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *New England Journal of Medicine*; 358(24):2649-51.
3. Pierre Fabre Dermatologie (2014): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Propranolol (Hemangiol), Modul 4 A. [Zugriff : Dezember 2014]. URL : https://www.g-ba.de/downloads/92-975-608/2014-08-29_Modul4A_Propranolol.pdf
4. Hogeling M. et al. (2011): A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*; 128:e259-66.
5. Malik M. et al. (2013): Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: A randomized controlled study. *Journal of Pediatric Surgery*; 48:2453-59.
6. Marqueling AL et al. (2013) Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 30(2):182-91.
7. Baumann NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, Shin JJ, Oh AK, Preciado DA, He J, Greene EA, Puttgen KB. Propranolol vs Prednisolone for Symptomatic Proliferating Infantile Hemangiomas. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(4):323-330

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Propranolol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2015
von 11.50 Uhr bis 12.57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Herr Dr. Huber
Frau Pfeiffer
Frau Specht
Herr Dr. O'Keefe

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmer für das **Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie e. V. (NipD):**

Herr Dr. Schneider
Herr Prof. Dr. Rößler

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI):**

Frau Lietz
Herr Prof. Dr. Sträter

Angemeldeter Stellungnehmer aus dem **Städtischen Klinikum Karlsruhe, Kinderchirurgische Klinik:**

Herr Dr. Kosch

Angemeldeter Teilnehmer für den **Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ):**

Herr Dr. Lawrenz

Angemeldeter Teilnehmer für die **Initiative Arzneimittel für Kinder e. V. (IKAM):**

Herr Dr. Franken

Beginn der Anhörung: 11.50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen heute Morgen mit mittlerweile dreiviertelstündiger Verspätung. Ich bitte dafür um Verzeihung, aber die beiden vorangegangenen Anhörungen haben sich ein wenig in die Länge gezogen.

Wir sind im frühen Nutzenbewertungsverfahren eines PUMA-zugelassenen Wirkstoffes. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. November 2014, die Ihnen allen bekannt ist und zu der auch eine Reihe von Stellungnahmen abgegeben worden sind.

Aus meiner Sicht sollten wir uns heute in dieser mündlichen Anhörung neben selbstverständlich allen anderen Fragen, die Sie ansprechen wollen, beschäftigen mit der Fragestellung „Konkretisierung des Endpunktes Behandlungserfolg“, definiert als vollständige oder nahezu vollständige Rückbildung in Woche 24 – hier gab es beim IQWiG eine andere Sichtweise, die aus Sicht vieler Stellungnehmer nicht gerechtfertigt ist –, dann mit der Problematik der Rückfallraten, der Notwendigkeit von Re-Therapien – da hatten wir in den Studien ja so ungefähr 10 Prozent – und mit den Besonderheiten der Nutzenbewertung unter besonderer Berücksichtigung der regulatorischen klinischen Situation; PUMA hatten wir ja eben schon in der Einleitung angesprochen.

Ich begrüße heute – ich muss das der guten Ordnung halber auch abfragen, obwohl es Zeit nimmt – zunächst für Pierre Fabre Pharma GmbH Herrn Dr. Huber, Frau Pfeiffer, Frau Specht und Herrn Dr. O’Keefe, dann Frau Orben und Herrn Dr. Rasch für den vfa – immer noch da –, Herrn Dr. Schneider und Herrn Professor Rößler vom Netzwerk interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie, Frau Lietz und Herrn Professor Sträter für den BPI, dann Herrn Dr. Kosch, der als Einzelstellungnehmer eine Stellungnahme abgegeben hat, Herrn Dr. Lawrenz vom Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte sowie Herrn Dr. Franken von der Initiative Arzneimittel für Kinder. Jawohl, alle sind anwesend.

Mein Vorschlag wäre, dass der pU kurz auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, die ja auch zu für Sie relativ positiven Feststellungen gekommen ist, einleitend ein paar Takte zu dem sagt, was über diese Dossierbewertung und das von Ihnen vorgelegte Dossier hinaus hier noch zu sagen ist, und dass wir dann in eine Fragerunde gehen.

Kurzer Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; deshalb jeweils Namen, Institutionen etc. pp. nennen und das Mikrofon benutzen.

Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Pfeiffer.

Frau Pfeiffer (Pierre Fabre Pharma): Vielen Dank, Herr Hecken. – Guten Morgen bzw., weil man das ja fast nicht mehr sagen kann, guten Mittag, meine Damen und Herren! Wenn Sie gestatten, würde ich Ihnen ganz kurz das heute anwesende Pierre-Fabre-Team vorstellen. Zum meiner Rechten sitzt Dr. Eugene O’Keefe, der als Medizinischer Direktor für das Arzneimittel Hemangiol[®] verantwortlich ist. Auf der anderen Seite sitzt Dr. Harald Huber, Leiter Arzneimittelzulassung und -überwachung, der u. a. entscheidend das deutsche Schulungsmaterial entwickelt hat. Direkt neben mir sitzt Frau Specht; sie hat maßgeblich an der Dossiererstellung mitgewirkt. Mein Name ist Dunja Pfeiffer; ich leite den Bereich Market Access und bin insoweit für das Dossier und den Marktzugang von Hemangiol[®] zuständig.

Hemangioli® ist unseres Erachtens unter vielen Gesichtspunkten ein außergewöhnliches Projekt, insoweit es nämlich ein Arzneimittel für eine sehr spezifische Patientengruppe ist, nämlich für Kinder unter einem Jahr mit infantilem Hämangiom. Infantile Hämangiome sind häufige, gutartige Gefäßtumore des sehr frühen Säuglings- und Kleinkindalters und führen in ungefähr 12 Prozent der Fälle zu so gravierenden Beeinträchtigungen, dass eine Therapie erforderlich ist. Allerdings existierte bisher keine zugelassene medikamentöse Therapie.

Die Entdeckung der Wirksamkeit der Propranolol-Therapie kann wirklich als Beispiel dafür gelten, wie eigentlich gute Medizin funktionieren sollte. 2007 gab es eine aufmerksame französische Kinderdermatologin, Frau Dr. Christine Léauté-Labrèze vom Kinderhospital der Universität Bordeaux, die bei zwei Kindern mit infantilem Hämangiom folgende Beobachtung machte: Unter Kortikosteroid-Therapie musste mit dem Betablocker Propranolol behandelt werden, weil diese Kinder kardiovaskuläre Probleme entwickelten. Darunter sah sie ein rasches Ablassen und einen Volumentrückgang der infantilen Hämangiome. Diese Beobachtung hat sie bei neun weiteren Kindern ebenfalls gemacht und sie dann schließlich ein Jahr später, 2008, im *New England Journal of Medicine* publiziert. Man kann wirklich sagen, dass sich eigentlich ganz selten eine so revolutionäre Behandlung so schnell durchgesetzt hat. Bereits wenige Jahre später hatte sich die Propranolol-Therapie nahezu weltweit zur Behandlung von behandlungsbedürftigen infantilen Hämangiomen durchgesetzt. Das zeigt sich in einer ganz großen Vielzahl von Publikationen und Behandlungsempfehlungen, sowohl von Ärzten als auch von ärztlichen Fachgesellschaften. In Deutschland zeigt sich das darin, dass die Propranolol-Therapie bereits 2009, also nur ein Jahr nach Erstpublikation, in die deutsche S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“ aufgenommen wurde, die übrigens derzeit in Überarbeitung ist, wohl auch aufgrund der jetzt erfolgten Zulassung von Propranolol.

Was allerdings in dieser ganzen Situation gefehlt hat, war ein tatsächlich zugelassenes und für Säuglinge geeignetes Propranolol-Präparat und eine hochwertige kontrollierte klinische Studie. Das hat im Rahmen einer Private Public Partnership zwischen Pierre Fabre und der Universität Bordeaux, die das Patent an der Therapie besitzt, zur Entwicklung von Hemangioli® und zur Realisierung der größten kontrollierten Studie in dem Indikationsgebiet „Behandlung infantiler Hämangiome“ geführt. Schließlich erfolgte dann 2014 die Zulassung in Europa und in den USA. Demnächst werden als weitere Länder Australien und Kanada folgen.

Während beispielsweise in den USA, der Schweiz oder auch zukünftig in Australien das Präparat als Orphan Drug zugelassen ist, erfolgte bei der EMA in Europa die Zulassung eben gemäß dieser PUMA-Regelung nach der Europäischen Richtlinie 1901. Im parallelen Scientific-Advice-Verfahren mit FDA und EMA wurden die dafür durchzuführenden Studien abgestimmt und im Rahmen der EMA als Paediatric Investigation Plan durch die PDCO bestätigt.

Im Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist Hemangioli®, wie Herr Hecken bereits ausführte, das erste PUMA-Arzneimittel, das das Verfahren durchläuft. Wir sind der Ansicht und haben das auch in unserer Stellungnahme vertreten, dass die spezielle Zulassungssituation durchaus ein adaptiertes Verfahren rechtfertigt. Die Gründe dafür liegen unserer Meinung nach zum einen in der speziellen Studiensituation bei Kindern im Allgemeinen und bei Hämangiom-Patienten im Besonderen.

Primär sind wir natürlich sehr erfreut, dass das IQWiG auf Basis der Daten aus unserer pivotalen Zulassungsstudie 2001 einen erheblichen Zusatznutzen für die in der Studie eingeschlossenen Patienten abgeleitet hat. Das spiegelt unserer Meinung nach absolut die wirk-

lich überragende Wirksamkeit von Propranolol bei infantilen Hämangiomen und den Zusatznutzen wider, den die Patienten, diese Kinder, eben durch die rasche Rückbildung des Hämangioms haben.

Allerdings halten wir es für problematisch, dass für zwei weitere vom IQWiG definierte Patientenpopulationen kein Zusatznutzen gesehen wurde. Das sind gerade die beiden Populationen, die in Abstimmung mit der EMA und der FDA aus ethischen Gründen eben nicht in einer klinischen Studie erfasst werden konnten. Allerdings existieren ja auch für diese Kinder, wie in unserem Dossier dargestellt, zahlreiche Daten. Zum einen gibt es eine Phase-II-Studie 102, es gibt zahlreiche Daten aus der Literatur und es gibt ein wirklich umfangreiches französisches Compassionate-Use-Programm zu Hemangiol[®], bei dem bis zum jetzigen Zeitpunkt Daten von 1.600 Patienten erfasst wurden. Diese Daten haben die EMA zur Zulassung in der Gesamtpopulation behandlungsbedürftiger Hämangiome bewogen und sollten unserer Meinung nach als bestverfügbare Evidenz auch in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Ein weiterer Punkt, den wir in der Stellungnahme dargelegt haben, ist eher grundsätzlicher Natur. Unserer Meinung nach besteht der Zusatznutzen eines Kinderarzneimittels ja gerade in der Überführung eines Off-Label-Use in eine zugelassene Anwendung. Diese kontrollierten Daten untermauern die Anwendung. Der Status als zugelassenes Arzneimittel ermöglicht eine kontinuierliche Risikobewertung sowohl durch uns als Zulassungsinhaber als auch durch die Aufsichtsbehörden. Da stellt sich nun die Frage: Wie kann das im bestehenden Nutzenbewertungsverfahren ausreichend gewürdigt werden? Welches Gewicht hat denn der Patientennutzen durch die säuglingsgerechte Darreichungsform, durch die sichere Dosierung, durch das Schulungsmaterial für die Eltern und letztendlich die systematische Arzneimittelüberwachung?

Vielen Dank erst einmal. Wir beantworten jetzt natürlich gerne Ihre Fragen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese einführenden Worte. – Fragen? Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte zunächst einmal ein paar Punkte klarstellen, damit wir vielleicht eine gemeinsame Diskussionsbasis haben. Sie haben gerade gesagt, dass das IQWiG anhand Ihrer Daten für eine Patientenpopulation einen Zusatznutzen konstatiert hat – das ist ganz richtig – und dass es für zwei weitere vom IQWiG definierte Patientenpopulationen keinen Zusatznutzen gibt. Ich möchte darauf hinweisen, dass diese Patientenpopulationen selbstverständlich nicht vom IQWiG definiert worden sind, sondern dass das zwei Populationen sind, die als Anwendungsgebiet in der Fachinformation genannt werden. Das Anwendungsgebiet in der Fachinformation beschreibt genau, dass es Patienten mit lebens- und funktionsbedrohendem Hämangiom gibt – das ist die erste Gruppe – und Patienten mit ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht; das ist die zweite Gruppe. Für diese beiden Gruppen haben Sie aus unserer Sicht keine ausreichenden Daten vorgelegt. Dann gibt es noch die Gruppe der Kinder mit Hämangiom, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellungen besteht. Für diese Gruppe haben wir den Zusatznutzen konstatiert. Also einfach noch mal die Klarstellung: Diese Patientenpopulationen sind nicht vom IQWiG definiert, sondern bilden die Zulassung ab.

Sie haben dann darauf hingewiesen, dass diese zwei Gruppen, für die es keinen Zusatznutzen gibt, aus ethischen Gründen nicht in Studien eingeschlossen werden können. Es ist richtig, dass diese Patienten – das ist Ihnen ja auch von den Zulassungsbehörden gesagt worden – nicht in die Studie 201 eingeschlossen werden konnten, weil in dieser Studie ein Vergleich mit Placebo vorgenommen wurde und Patienten mit schwereren Verläufen sicherlich eine andere Behandlung brauchen. Das heißt, Sie konnten diese Gesamtpopulation nicht in einer Studie untersuchen. Sie hätten aber natürlich für diese beiden Patientenpopulationen eine Studie mit einem anderen Komparator machen können, zum Beispiel mit Prednisolon, das übrigens entgegen Ihren Ausführungen für diese Indikation zugelassen ist.

Aus unserer Sicht hätte es also die Möglichkeit gegeben, eine Studie für diese anderen Patientenpopulationen vorzulegen. Es gibt übrigens für diese Patientenpopulation auch Studien im Vergleich zu Prednisolon, die Sie aber bedauerlicherweise in ihrem Dossier nicht vorgelegt haben. Eine Reihe von Stellungnehmenden haben diese Studien in ihren Stellungnahmen zitiert. Das als Einstieg in die Diskussion, als Klarstellung für die Diskussion.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie darauf replizieren? – Bitte schön, Frau Pfeiffer.

Frau Pfeiffer (Pierre Fabre Pharma): Ich würde von hinten die fraglichen Punkte abarbeiten. – Zunächst zum Thema Zulassung. Wir sind nach wie vor der Überzeugung und sehen das eigentlich auch durch die Niederschrift des Beratungsgesprächs, das ja beim G-BA stattgefunden hat, bestätigt – es ist ausdrücklich in der Niederschrift erwähnt, dass Sie das so sehen –, dass es kein weiteres zugelassenes Präparat in der Indikation „systemisch behandlungsbedürftige Hämangiome“ gibt.

Zum Weiteren ist das auch ein Punkt, der von den Zulassungsbehörden durchaus in den Niederschriften zu den Scientific Advices dokumentiert wurde. Dort wurde gesagt: Man sieht keinen möglichen und einheitlichen Zulassungsstatus von Kortikosteroiden in der Indikation. Es sind im Wesentlichen wohl zwei Länder, wo man Kortison-Fachinformationen hatte, wo man irgendwie eine, sagen wir einmal, eventuell mögliche Behandlung in gewissen Teilpopulationen sehen könnte, das ist aber keineswegs einheitlich zu sehen gewesen.

Wir hatten hinsichtlich der ursprünglichen Planung der durchzuführenden Studien durchaus die Diskussion mit den Zulassungsbehörden. Wir wollten in unserer ursprünglichen Studie einen Kortikosteroidarm laufen lassen. Das wurde letztendlich von EMA und FDA abgelehnt. Also der Ansatz, es so zu machen, war durchaus da, ist dann aber nicht möglich gewesen, und es hieß explizit in den Niederschriften zu den Zulassungsberatungen, dass die Zulassungsstudie Propranolol gegen Placebo vergleichen sollte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht gleich zu diesem letzten Punkt. Es ist richtig, dass die Zulassungsbehörden das für die Studie, so wie Sie sie angelegt haben, empfohlen haben. Aber in diese Studie haben Sie Patienten mit einem leichteren Verlauf eingeschlossen. Und für diese Patienten sind Kortikosteroide sicherlich nicht angezeigt. Deshalb ist es nicht sinnvoll und nicht vertretbar, eine Studie zu machen, in der Sie gleichzeitig einen Placeboarm und einen Kortikosteroidarm haben, weil die Patientenpopulationen, die für Placebo infrage kommen, nicht für Kortikosteroide infrage kommen, und die, die für Kortikosteroide infrage kommen, nicht für Placebo infrage kommen. Das heißt, Sie können diese beiden Therapiealternativen nicht in einer Studie mit Ihrem Präparat vergleichen. Genau das war die Argumentation der

Zulassungsbehörden. Aus meiner Sicht spricht nichts dagegen, genau zwei Studien zu machen: eine für die Patienten mit dem leichteren Verlauf im Vergleich zu Placebo und eine weitere für Patienten mit dem schwereren Verlauf im Vergleich zu Kortikosteroiden.

Zu der Zulassung noch einmal: Es gibt auch in Deutschland Präparate, die eine Zulassung für schnell wachsendes Hämangiom haben. Das Präparat wird ja unter anderem auch in der Leitlinie als Therapiealternative empfohlen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Pfeiffer, bitte.

Frau Pfeiffer (Pierre Fabre Pharma): Unserer Meinung nach sind wir genau an dem Punkt, zu sagen, dass genau das die spezielle und problematische Situation bei Kinderarzneimitteln ist. Intention der Zulassungsbehörden und unsere Intention waren ja immer, die Zahl der durchzuführenden Studien so minimal wie möglich zu halten. Das ist ja zum Beispiel auch der Grund dafür, warum wir in der speziellen Situation sind, dass wir in dem Fall sogar eine Phase-II- mit einer Phase-III-Studie kombiniert haben, um nicht nur Wirksamkeit, sondern auch Dosisfindung und Dauer der Behandlung in einer Studie erfassen zu können. Das alles dient natürlich der Minimierung der Zahl der einzuschließenden Patienten.

Im Hinblick auf die Frage, was als Kortikosteroid-Therapie möglich wäre, kann ich mich wirklich nur auf die Aussage der Zulassungsbehörden berufen, die da eben gerade keine Zulassung und auch keine ethische Möglichkeit gesehen haben, dies durchzuführen. Wir haben lange darüber diskutiert. Ich denke, dass man durchaus auch unter rechtlichen Gesichtspunkten fragen kann, ob es heute ethisch und klinisch überhaupt noch vertretbar wäre oder auch schon zu dem Zeitpunkt der Planung der Zulassungsstudie vertretbar gewesen wäre, eine solche Studie aufzusetzen. Ich denke nicht, dass das rechtlich überhaupt möglich gewesen wäre. Ich würde da jetzt gerne auf die hier anwesenden Mediziner verweisen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, wir sollten zunächst die Kliniker fragen; denn das ist für mich die entscheidende Fragestellung. – Herr Professor Rößler.

Herr Prof. Dr. Rößler (NipD): Ich denke, das ist genau die Situation, in der wir als Kliniker und als Experten für ein Studiendesign, eine Studienplanung zu Wort kommen müssen. Aus unserer langjährigen Erfahrung können wir berichten, dass wir mit dem Bericht aus Bordeaux, den auch Frau Pfeiffer vorhin zitiert hat, eine neue Behandlung hatten, die einen so gravierenden Unterschied zu all dem, was wir bisher hatten, gemacht hat, dass es für uns nicht möglich war, in diesen beiden Subpopulationen noch eine Studie mit Steroiden als Vergleichskomparator aufzulegen. Das ist ethisch nicht machbar gewesen. Sie sehen das an der Toxizität von Kortikosteroiden bei Säuglingen. Sie erkennen bei einem Kind sofort, ob es Steroide bekommt oder nicht. Es ist eigentlich überhaupt nicht mehr machbar.

Ich möchte auch infrage stellen, dass es, wie Sie sagen, eine Zulassung gibt. Es gibt keine Zulassung im Bereich der Therapie infantiler Hämangiome. Das sind Erfahrungen, das alles sind Off-Label-Uses. Dazu gab es nie irgendwelche klinischen Studien. In der Literatur bis 2008 wurde auch die Lasertherapie als weitere Möglichkeit angeführt und erwähnt.

Meiner Meinung nach ist es also erstens ethisch nicht vertretbar, solch eine Studie zu machen, und zweitens ist auch wirklich nicht klar, welche der Therapien eingesetzt werden. Wir müssen sogar noch ein drittes Präparat, Interferon alfa, erwähnen, das auch jahrelang eingesetzt wurde, aber aufgrund der Toxizität von uns Klinikern zum Glück schon recht früh

wieder verworfen wurde. Ich denke, das alles sind Therapiemöglichkeiten, die in dem Moment, in dem wir etwas so frappierend effektiv Neues hatten, überhaupt nicht mehr machbar waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Erwidern Frau Wieseler und dann Herr Lack.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht zwei Punkte dazu. Die Diskussion, die wir zunächst geführt haben, war ja die, was diese Rückmeldung der Zulassungsbehörden, in der Studie 201 sei ein Kortikosteroidarm nicht möglich, eigentlich bedeutet. Unsere Einschätzung und auch unsere Interpretation der Rückmeldung der Zulassungsbehörden ist, dass sie ganz klar die verschiedenen Schweregrade, die es bei dieser Erkrankung gibt, adressieren und sagen, dass es eben nicht möglich ist, diese beiden Therapiealternativen, also abwartendes Vorgehen bzw. Kortikosteroide in schwereren Verläufen, in einer Studie gleichzeitig zu betrachten, weil die Patienten gegebenenfalls einem nicht verantwortbaren Arm zurandomisiert werden würden. Das ist die eine Fragestellung.

Da müssen wir natürlich sagen: Irgendwann ist ein Zeitpunkt so früh, dass überhaupt nicht klar ist, wie sich Propranolol zu Alternativen verhält. Sie müssen ja irgendwann einmal mit vergleichenden Betrachtungen anfangen. Ich möchte es dahingestellt lassen, ob eine solche Studie zum jetzigen Zeitpunkt noch machbar wäre. Aber wir wollen hier ja aufarbeiten, wie sich dieses Präparat zu denkbaren Therapiealternativen verhält. Vielleicht ist es jetzt tatsächlich so, dass eigentlich gar keine wirkliche Alternative mehr besteht, weil Propranolol einen derart großen Vorteil hat. Nichtsdestotrotz ist das aber in diesem Verfahren zu zeigen. Es gibt ja auch eine ganze Reihe von Daten zu genau dieser Fragestellung. Die haben Sie ja auch. Die Fachgesellschaften haben sie in ihren Stellungnahmen in großem Umfang vorgelegt. Es gibt Studien zum Vergleich von Propranolol und Kortikosteroiden. Es gibt ein systematisches Review, das diese Fragestellung bearbeitet. Es gibt randomisierte Studien, es gibt retrospektive vergleichende Studien. Diese Studien helfen uns, diese Frage zu beantworten und diesen postulierten Vorteil von Propranolol, den Sie beschreiben, auch mit Daten zu belegen. Diese Studien sind vom Hersteller im Dossier nicht vorgelegt worden. Das ist das Problem, das wir haben. Wir haben uns die Evidenz angeschaut, die der Hersteller zu der Fragestellung der schwereren Verläufe vorlegt, und haben in unserem Bericht geschrieben, dass der Hersteller die Literatur für die Fragestellung nicht systematisch aufarbeitet. Eine selektive Beschreibung von Evidenz ist in diesem Verfahren unzureichend.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Lack und Herr Rodewyk.

Herr Lack: Meine Frage bezog sich auch auf diese Vergleichsstudien mit Kortison; das ist jetzt ausführlich diskutiert worden. Von daher hat es sich erledigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Eine Frage an die Kliniker. Wenn Sie Erfahrung damit haben – Sie haben das Propranolol wahrscheinlich auch bei schweren Verläufen eingesetzt –, können Sie sagen, ob es genauso gut und effektiv ist? Kommen Sie auf eine ähnliche Wirkung wie bei den leichteren Verläufen?

Dann noch eine zweite Frage, über die wir uns vielleicht noch Gedanken machen müssen: Wenn ein Off-Label-Use-Antrag gestellt worden wäre und es nicht unter diesem PUMA-

Oberbegriff laufen würde, würden wir genauso damit umgehen, oder kämen wir dann nicht vielleicht zu einem anderen Schluss? Also, wir müssen uns erst einmal mit der PUMA-Fragestellung auseinandersetzen. Ich meine, das ist fast vergleichbar mit einem Off-Label. Kämen wir da nicht zu anderen Überlegungen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider, Sie wollten direkt auf Herrn Rodewyk antworten? – Bitte.

Herr Dr. Schneider (NipD): Ich wollte nur aus dem klinischen Alltag berichten, weil wir häufig Hämangiome behandeln, die lebensbedrohlich oder potenziell lebensbedrohlich sind. Unsere Erfahrung ist eigentlich identisch mit der bei kosmetisch relevanten Hämangiomen. Die Erfolge sind unglaublich. Es würde heutzutage niemand, der ethisch sauber arbeitet, noch ein anderes Medikament für die Therapie solcher Hämangiome nutzen als Propranolol. Das muss man ganz deutlich sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Specht, dann Herr Sträter.

Frau Specht (Pierre Fabre Pharma): Zu dem, was Frau Wieseler vorhin über die vergleichenden Studien von Kortikosteroiden mit Propranolol angeführt hat, möchte ich sagen: Wir haben in unserem Dossier eine Studie ausführlich dargestellt. Das ist die Studie von Malik. Sie wurde in Indien durchgeführt. Da stellt sich natürlich auch die Frage, inwiefern der deutsche Versorgungskontext abgebildet wird. Wir haben bei unserer systematischen Literaturrecherche noch eine andere Studie gefunden. Das ist eine Studie von Bauman. Ich glaube, sie wurde auch zitiert. Da ist die Datenlage ganz klar. Im Prednisolon-Arm haben wir nur zwei Patienten, die die Studie beenden, weil alle vorher abbrechen, und im Propranolol-Arm neun Patienten. Die Ergebnisse sind natürlich stark verzerrt. Das zeigt auch, dass Kortikosteroide da keine Vergleichstherapie sind. Deswegen haben wir diese Studie bei unserer Auswertung der Ergebnisse auch nicht weiter berücksichtigt. Retrospektive Studien haben natürlich nie solch einen hohen Evidenzgrad. Deswegen haben wir uns ausdrücklich auf randomisierte kontrollierte Studien beschränkt. Dies war, glaube ich, von Frau Wieseler gefragt worden, also dass wir hier einen Vergleich Kortikosteroide gegen Propranolol haben sollten. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sträter, bitte.

Herr Prof. Dr. Sträter (BPI): Frau Wieseler, wenn ich es richtig verstanden habe, sind Sie ja mit den Klinikern einer Meinung, dass man eine solche Studie heute nicht mehr machen könnte, weil sich die Wirksamkeit als so evident und so klar bestätigt hat, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, die Patienten dem Kortikosteroid-Risiko auszusetzen. „Ethisch nicht vertretbar“ hört sich so an, als sei das disponibel. Lassen Sie mich da eine rechtliche Komponente hineinbringen. § 40 Abs. 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln besagt: Eine klinische Prüfung darf nicht durchgeführt werden, wenn die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich nicht vertretbar sind. Dann darf sie nicht durchgeführt werden. Der Gesetzgeber sagt in § 96 dieses Gesetzes: Wenn man das trotzdem tut, ist das eine Straftat. – Dass Ethik eine rechtliche Dimension bekommt, merkt man spätestens dann, wenn der Staatsanwalt kommt. Das heißt also,

eine solche Studie gegen Kortikoide, wie Sie sie fordern, darf man, wenn ich die Experten richtig verstehe, nicht durchführen.

Die Frage ist: Was bedeutet das jetzt nach § 5 Nutzenbewertungsverordnung? Wenn ich den höchsten Evidenzgrad nicht bringen kann, dann muss ich mich mit dem zufriedengeben, was ich habe. Dann ist aber die Frage: Wie ist die Aussage? Das ist schon richtig. Nur, wenn ich die Kliniker richtig verstanden habe, ist es ja so, dass nach dem Wirkungsmechanismus der Substanz und dem Pathomechanismus der Erkrankung keine andere Wirkung zu erwarten ist. Warum hat man die Patienten nicht eingeschlossen? Weil das Hämangiom am Auge ist, schwerste Funktionsbeeinträchtigungen mit sich bringt und ich da nicht mit Kortikoid draufhauen darf. Aber die FDA sagt ausdrücklich: Wenn ich jetzt ein anderes Patientengut sehe, dann ist die Extrapolation erlaubt, dass bei den schweren Formen die Wirksamkeit die gleiche ist. Warum? – Weil der Schweregrad daraus resultiert, dass es am Auge, an Gelenken und anderen Dingen ist. Aber die Erkrankung ist dieselbe.

Und einen letzten Satz dazu: Im französischen ATU-Programm – das ist die Form des Compassionate Use in Frankreich: l'autorisation temporaire d'utilisation; das wird von der französischen Behörde genehmigt, die Krankenkassen zahlen das sogar; aber die Unternehmen werden verpflichtet, das konsequent zu dokumentieren – haben 224 Ärzte 1.650 Kinder behandelt, auch in den schweren Verlaufsformen, mit einem eindeutigen dramatischen Heilungserfolg. Da haben 70 Prozent abgebrochen, weil die Heilung schon da war. Wenn ich diese dramatischen Ergebnisse sehe, dann ist der Umstand, dass ich nicht doppelblind randomisiert – ich sage gerne: im dreifachen Rittberger – die Kinder irgendwelchen Risiken aussetze, unbeachtlich. Man darf nicht ausgerechnet die Kinder, die am stärksten betroffen sind, weil sie Lebensgefahr haben, weil sie Funktionsbeschwerden haben und weil sie zu Ulzerationen neigen, im Regen stehen lassen. Das finde ich nicht in Ordnung. Das darf man rechtlich nicht. Gerade bei denen hat sich der Zusatznutzen besonders anschaulich und signifikant gezeigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sträter. – Dass Ethik auch eine strafrechtliche Komponente haben kann, ist bekannt. Deshalb ist Ethik keine, ich sage einmal, disponible Größe, jedenfalls dann, wenn sie die Grenze des strafrechtlich Relevanten überschreitet. Was ich noch ergänzen will, weil Sie das in Ihren ersten Sätzen vergessen haben: Wir sprechen hier über ein PUMA-Arzneimittel, wo es noch die zusätzliche Limitierung gibt, dass bei Studien an und mit Kindern möglichst geringe Zahlen von Studienteilnehmern rekrutiert werden sollen.

Wenn ich Frau Wieseler richtig verstanden habe, hat sie in keinsten Weise gefordert, dass man nicht nur gegen ethische Grundsätze, sondern möglicherweise auch gegen Strafrecht verstößt, sondern sie hat gesagt: Es wäre möglich gewesen, vorhandene Evidenz aus der Vergangenheit so aufzubereiten, dass wir jenseits der Bauchgefühle und jenseits dessen, was die Kliniker hier berichten, jedenfalls auch aus kontrollierten, wenn auch älteren Studien ein Stück weit eben auch messbare Evidenz gewinnen könnten, und das wäre ein Beitrag gewesen, die bestverfügbare Evidenz vielleicht noch ein Stück auf eine breitere Basis jenseits der hier allseits geschilderten klinischen Befunde zu stellen. – Es ist nicht unethisch, so etwas zu verlangen. Ob die Schlussfolgerung, die das IQWiG daraus zieht, diejenige ist, die sich der G-BA dann am Ende zu eigen macht, das ist eine völlig andere Frage. Deshalb machen wir heute die mündliche Anhörung. Nur, damit wir uns hier richtig verstehen und nicht über Dinge diskutieren, die vielleicht gar nicht so diskussionswürdig sind.

Sie wollten sich dazu noch äußern, Frau Wieseler. Dann Herr Dr. Vöcking.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für Ihre Anmerkung, Herr Hecken. Das beschreibt die Sachlage ganz gut.

Ich möchte noch einmal auf die Daten, die Sie für Patienten mit schwererem Verlauf vorgelegt haben, zurückkommen. Sie haben das ja im Dossier unter den sogenannten Weiteren Unterlagen untergebracht. Es ist richtig, dass in so einer Situation sicherlich angezeigt ist, weitere Unterlagen vorzulegen und auch auf andere Evidenz als auf randomisierte Studien zurückzugreifen. Sie haben in diesem Abschnitt Ihres Dossiers zum einen die Studie 102, Ihre eigene einarmige Studie, vorgelegt. Sie haben das Compassionate-Use-Programm vorgelegt. Bei diesen beiden Datensätzen ist das Problem, dass aus den Daten, die Sie vorgelegt haben, nicht hervorgeht, wie viele von diesen Patienten einen schweren Verlauf haben. Dazu gibt es im Dossier keine Angaben.

Ich hätte erwartet, dass Sie bei der Bearbeitung dieser Fragestellung systematisch die gesamte, auch die Non-RCT-Evidenz hierzu zusammenstellen. Genau das haben Sie nicht getan. Sie haben sich dann für andere Studien, die nicht Ihre eigenen sind, wiederum auf RCTs beschränkt. Das ist für mich nicht nachvollziehbar. Also, wenn es so schwierig ist, diese Patienten zu untersuchen, und auch Studien nicht mehr machbar sind, dann hätte ich erwartet, dass Sie die gesamte Evidenz, also auch die aus vergleichenden nichtrandomisierten Studien und die aus einarmigen Studien, in diesem Abschnitt zusammenstellen. Das haben Sie nicht getan. Sie haben die Evidenz, die nicht aus Ihren eigenen Studien stammt, auf RCTs beschränkt.

Es gibt eine ganze Reihe von retrospektiven Beobachtungen im Vergleich zu Kortikosteroiden. Es gibt weitere einarmige Studien zu den Wirkungen von Propranolol, wo gegebenenfalls auch Patienten mit schwererem Verlauf untersucht wurden. Diese Literatur – das habe ich bereits vorher gesagt – ist von Fachgesellschaften vorgelegt worden. Die haben Sie in Ihr Dossier nicht eingeschlossen. Deshalb meine Aussage, dass Ihre Evidenz in diesem Abschnitt des Dossiers selektiv und nicht vollständig ist. Das ist nach den Anforderungen, die das AMNOG stellt, unzureichend, um zu einer abschließenden Aussage zum Zusatznutzen zu kommen. Deshalb haben wir gesagt, der Zusatznutzen ist für diese Schweregrade nicht belegt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu Frau Pfeiffer.

Frau Pfeiffer (Pierre Fabre Pharma): In der Darstellung der weiteren Evidenz war unsere Reihenfolge folgende: Wir haben als Nächstes natürlich die Evidenz präsentiert, die bei den Zulassungsbehörden auch zur Zulassung für die Gesamtpopulation „behandlungsbedürftige Hämangiome“ geführt hat. Das ist im ganz Wesentlichen die Auswertung des französischen Compassionate-Use-Programms, wo übrigens tatsächlich auch eine Auswertung oder eine Übersicht vorhanden ist, in wie viel Prozent der Fälle entweder funktionsbedrohende oder lebensbedrohende ulzerierte oder sogar wirklich lebensbedrohliche Hämangiome behandelt wurden. Man sieht interessanterweise, dass in diesem Compassionate-Use-Programm über 70 Prozent der Patienten eine Funktionseinschränkung hatten, ungefähr 40 Prozent Ulzerationen hatten und bei ungefähr 16 Prozent in der Endauswertung dann tatsächlich auch vital bedrohlich Hämangiome behandelt wurden. Insoweit finden wir, dass das Compassionate-Use-Programm da wirklich eine ganz interessante Population liefert, um eben gerade Fälle darzustellen, die in der kontrollierten Studie nicht erfasst werden konnten.

Was jetzt die Darstellung im Dossier anbelangt, war, wie gesagt, unsere Rangfolge: Wir berücksichtigen zunächst die zulassungsrelevante Evidenz, die wir aus eigenem Haus geliefert haben. Wir haben natürlich eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Sie sehen ja auch im Dossier, nach welchen Ein- und Ausschlusskriterien wir letztendlich die Studien bewertet haben. Wir sind folgendermaßen für uns zu dem Schluss gekommen bezüglich dem, was an Evidenz da ist:

Von den vergleichenden Studien, was zum Beispiel Kortikosteroide anbelangt, haben wir drei als RCTs identifiziert; das war einmal die Studie von Bauman 2014 aus den USA, und das waren eben die schon erwähnte Studie von Malik und die Studie von Hogeling. Von denen haben wir eine ausgeschlossen vor dem Hintergrund – das hatte Frau Specht ja schon erwähnt –, dass wir sie als hochverzerrt aufgrund der Abbruchrate im Kortikosteroidarm betrachtet haben.

Von dem, was an retrospektiven Analysen im Hinblick auf retrospektive Vergleiche Kortikosteroide vs. Propranolol da ist – das sind eben keine prospektiven Daten, das sind retrospektive Daten –, würde ich die folgenden beiden systematischen Analysen als vordringlich betrachten: einmal eine von Bertrand aus 2011 und eine von Izadpanah aus 2013. Man siehe sich einmal an, wie unterschiedlich da die Behandlungsarme sind, wie unterschiedlich die eingeschlossenen Fälle sind, wie unterschiedlich die Dokumentation eines Erfolges oder eines Nichterfolges ist.

Wir haben uns dann gefragt, was wir denn mit diesen weiteren Untersuchungen erreichen wollen, und sind zu dem Schluss gekommen: Wir wollen eigentlich den Evidenzgrad für die Patienten, die eben nicht in der kontrollierten Studie erfasst werden konnten, erhöhen. Deswegen haben wir es für sachgerecht gehalten, hier im Wesentlichen RCTs, die von extern kommen, zu betrachten, aber nicht Literaturarbeiten retrospektiv, bei denen man wirklich schon zweifeln kann, ob man die überhaupt gut im Rahmen einer systematischen Erfassung zusammenfassen kann. Das war unser Ansatz dahinter. Das vielleicht nur zur Erklärung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Vöcking, dann Frau Müller und Herr Lawrenz.

Herr Dr. Vöcking: Ich habe zwei kurze Fragen. Die erste Frage geht an Herrn Professor Rößler. Ist Ihnen bekannt oder haben Sie sonst irgendwelche Erkenntnisse, ob das Thema ethische Zulässigkeit in Ethikkommissionen diskutiert und vielleicht auch schon einmal abschlägig diskutiert worden ist?

Meine zweite Frage geht an Herrn Dr. Kosch. Wir haben eben die Position von Herrn Dr. Schneider zur Frage der Wirksamkeit in schwierigen Fällen gehört. Teilen Sie diese Auffassung?

Herr Prof. Dr. Rößler (NipD): Die kontrollierte Studie von Pierre Fabre wurde in Deutschland an vier Zentren durchgeführt, und die federführende Ethikkommission war die Ärztekammer Hamburg. Dort war der Leiter der klinischen Prüfung. Ich selber war nicht bei den Diskussionen in der Ethikkommission dabei. Mehr kann ich dazu nicht sagen.

Herr Dr. Kosch (Klinikum Karlsruhe): Ich kann die Ausführungen von Herrn Schneider nur unterstreichen. Wir selber haben an einer einarmigen Studie teilgenommen und haben uns damals aus ethischen Gründen gegen eine zweiarmige Studie entschieden. Es ist so was

von eindrucksvoll, wie das Propranolol gegenüber den Kortison-Präparaten wirkt, dass man daran, glaube ich, aus ethischen Gründen nicht mehr vorbeikommt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist die Frage beantwortet? – Ja. Dann Frau Müller und danach Herr Lawrenz.

Frau Dr. Chr. Müller: Mir ist jetzt aus der Diskussion zu den an anderer Stelle im Modul vorgelegten Daten sowohl aus dem Compassionate-Use-Programm, was jetzt schon mehrfach erwähnt wurde, als auch aus einer eigenen Studie nicht ganz klar geworden, inwiefern da – – Ich habe Frau Wieseler so verstanden, dass die Anteile der Patienten mit schweren Verläufen nicht entsprechend mit vorgelegt wurden; eben haben Sie aber gerade zum Compassionate-Use-Programm – ich nehme an, es handelt sich um das gleiche – hier Anteile genannt: 15 Prozent vital bedrohte, knapp 40 Prozent ulzerierte Formen. Meine erste Frage ist: Wurden die Daten im Rahmen des Dossiers jetzt vorgelegt oder nicht? Die zweite Frage: Falls dann doch nicht, wäre es dann vielleicht möglich, dass man diese Daten noch nachliefert, wenn sie nützlich sind?

Frau Pfeiffer (Pierre Fabre Pharma): Um es noch einmal klarzustellen: Das Compassionate-Use-Programm hat natürlich keine Auswertung geliefert, wie viel Prozent von den eingeschlossenen Funktionsbedrohenden jetzt erfolgreich behandelt wurden oder nicht. Die Prozentzahlen, die ich genannt habe, beziehen sich auf die Gesamtverteilung, welcher Typ von Hämangiom in dem Compassionate-Use-Programm vorhanden war. Da sieht man: Das sind wirklich gerade die Fälle, die nicht in der kontrollierten klinischen Studie waren, wo es um die mit dem Risiko für Entstellung ging; vielmehr sind das wirklich die anderen beiden Gruppen aus der Zulassung, wenn man das so betrachten möchte.

Dafür gibt es wiederum aus dem Compassionate Use eine Auswirkung im Hinblick auf Wirksamkeit: Es ist für einen gewissen Prozentsatz der Patienten im Compassionate Use dokumentiert, aus welchen Gründen die Behandlung beendet wurde. Dafür gibt es jetzt in der finalen Endauswertung – die lag im Dezember vor – Daten für ungefähr 700 Patienten; und von diesen 700 Patienten wurde für über 80 Prozent als Grund für die Beendigung der Behandlung „erfolgreiche Behandlung“ angegeben. So ist also die Aufteilung.

Wir haben jetzt gerade noch einmal nachgeschaut: Im Dossier haben wir tatsächlich nicht diese Aufteilung nach den einzelnen betroffenen Typen von Hämangiomen. Das ist aber etwas, was wir gerne nachliefern können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Zahl betrug exakt 85 Prozent? Sie sagten gerade: „über 80 Prozent“, haben aber doch gerade noch einmal nachgeschaut.

Frau Pfeiffer (Pierre Fabre Pharma): 83,8 Prozent.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Rößler noch einmal.

Herr Prof. Dr. Rößler (NipD): Ich würde gerne noch etwas zu dem Aspekt Ethik, welchen Sie angesprochen haben, ergänzen. Ich habe ja gesagt, ich war nicht in der Kommissionssitzung dabei; ich kann das nicht berichten. Was ich aber sagen kann, ist, dass unser Zentrum Patienten rekrutiert hat, die an der Studie mitgemacht haben, dass aber meine beiden Kollegen aus Heilbronn und Karlsruhe die Studie nicht mitgemacht haben, weil sie das schwierig fanden, Kinder mit Hämangiomen, die die Einschlusskriterien erfüllen, dann tatsächlich auch

in den Placeboarm randomisiert zu bekommen. Ich kann das nur als Hauptprüfer an unserem Zentrum bestätigen, dass es bei den Patienten, die wir rekrutiert haben, ein derartiger Aufwand war, den Familien bzw. den Eltern darzustellen, warum es tatsächlich sinnvoll ist, in dieser Studie mitzumachen, obwohl wir schon so viel Positives gehört und so viel eigene Erfahrung mit dem Off-Label-Use hatten. Es war also extrem schwierig, den Eltern zu sagen: Machen Sie mit! Es kann aber sein, dass ihr Kind in die Placebogruppe kommt.

Wir haben das im Zentrum trotzdem unterstützt, weil wir finden, dass es extrem wichtig ist, dass eine randomisierte Studie in diesem Bereich gemacht wird. Es gibt bisher nichts Vergleichbares, und das war dringend notwendig, wo jetzt schon wieder eine neue Substanz kommt, nachdem andere Therapien – ich habe vorhin einige erwähnt, die wir in den Leitlinien auch aufzählen: Lasertherapie, Kryotherapie, Steroide, Interferon – ohne jegliche klinische Prüfung in die Therapie mit aufgenommen worden sind. Als jetzt dieses neue Medikament kam, hatten wir es als unterstützungswürdig empfunden, da mitzumachen und wirklich ganz sauber gegen Placebo zu zeigen, dass das effektiv ist. Nur noch vor dem Hintergrund des Ethischen: Schon diese Sache war extremst schwierig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rößler. – Herr Lawrenz und dann Herr Rasch.

Herr Dr. Lawrenz (BVKJ): Ich möchte noch einmal in dieselbe Richtung argumentieren. Ich kenne ja noch die Zeiten, wo wir hauptsächlich Kortison eingesetzt haben, auch bei problematischen Hämangiomen. Zum Beispiel erinnere ich einen kleinen Säugling mit einem großen Hämangiom über einem Auge, das dringend behandelt werden musste. Wir haben das damals systemisch mit Kortison außerhalb der Zulassung behandelt. Das Kind bekommt ein Cushingoid. Das kann man zum Beispiel untersuchertechnisch nicht mehr verblinden; das sieht man einfach. Dann fängt das Hämangiom an zu ulzerieren, infiziert sich; das Kind ist aufgrund der Kortisonbehandlung immunsupprimiert. Das Ganze wird also sehr problematisch. Wenn wir jetzt eine Vergleichsstudie Propranolol gegen Kortison planen wollten, dann müssten wir die Eltern entsprechend auch über diese Risiken aufklären. Wir werden keine Eltern mehr finden, die einer Aufnahme ihres Kindes in den Kortisonarm zustimmen.

Die klinische Erfahrung findet sich ja in den aktuellen randomisierten Studien wieder; die gibt es ja, die wurden auch schon mehrfach zitiert und liegen dem G-BA auch vor. Eine Studie mit acht Patienten mit Kortison bei symptomatischen, also problematischen, Hämangiomen, davon sechs Abbrecher wegen Nebenwirkungen – sechs von acht! –, im Propranolol-Arm dagegen null Abbrecher. Eine andere Studie mit jeweils zehn Patienten, alle im Säuglingsalter: ein Arm mit Propranolol, ein Arm mit Kortison und ein Arm mit Propranolol und Kortison. Der Effekt war in allen Gruppen etwa gleich. Das möchte ich hier auch noch einmal betonen: Der Effekt von Propranolol ist nicht so viel stärker als der von Kortison; der ist ungefähr gleich. Der große Vorteil ist der geringere Anteil an schweren Nebenwirkungen, und zwar der wesentlich geringere Anteil, also nicht nur ein bisschen geringer. Bei Propranolol kommen praktisch keine schweren Nebenwirkungen vor, und bei Kortison praktisch immer. Das spiegelt sich in allen Studien, seien sie randomisiert, seien sie retrospektiv oder prospektiv einarmig, wider. Es gibt eine Studie, da sind 174 Patienten beobachtet worden. Da gab es nur einen Therapieabbruch von 174 Patienten in der Propranolol-Gruppe wegen schwerer Nebenwirkungen. Daran können Sie ablesen, wie groß der Vorteil ist, was man den Kindern an Nebenwirkungen durch den Einsatz dieses Medikaments erspart.

Das IQWiG hat natürlich aus formalen Gründen nur die Zulassungsstudie bewertet. Und damit kommt – –

(Widerspruch von Frau Dr. Wieseler)

– Das kommt aus Ihrer Stellungnahme so heraus. – Aus der Zulassungsstudie lässt sich der Nutzen nur für die Patienten mit den unkomplizierten Hämangiomen ableiten. Aus den übrigen publizierten Daten, die dem G-BA ja inzwischen vorliegen, lässt sich der Zusatznutzen auch bei den komplizierten Kindern ableiten; und zwar liegt der hauptsächlich darin, dass es praktisch keine schweren Nebenwirkungen gibt, die es beim Kortison praktisch immer gibt. – Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lawrenz. – Frau Wieseler, kurz als Replik.

Frau Dr. Wieseler: Nur zur Klärung. Wir haben hier ja nicht nur aus formalen Gründen primär die Zulassungsstudie bewertet, sondern auch, weil uns die anderen Unterlagen nicht vollständig vorgelegt wurden. Das ist kein formaler Grund, sondern das ist ein wesentliches Prinzip der evidenzbasierten Medizin, dass ich eine systematische vollständige Datenbasis habe; sonst weiß ich überhaupt nicht, was mir denn da vorgelegt wird. All die Literatur, die Sie jetzt zitieren, hätte aus meiner Sicht im Dossier vorgelegt werden sollen, um zu beschreiben, wie sich dieses Präparat bei diesen Patienten verhält. Selbstverständlich hätten wir das bewertet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Meine Anmerkung geht in die ähnliche Richtung. Frau Wieseler hat ja zu Beginn darauf verwiesen, dass die Teilpopulationen nicht vom IQWiG definiert wurden. Das ist natürlich der Fall und geht aus der Fachinformation hervor. Nur wenn man schon die Fachinformation und die EMA zitiert, dann sollte man vielleicht auch erwähnen, dass es im EPAR sehr wohl auch eine Aussage der Zulassungsbehörde zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die anderen Schweregrade gibt und dass es natürlich eine plausible Rationale dafür gab, warum die anderen Teilpopulationen schon in der Zulassung so drinstehen. Diese Evidenz, diese Diskussion als Teil der Zulassung hat das IQWiG ja – vielleicht nicht aus formalen Gründen, sondern aus Gründen der unvollständigen Literaturrecherche – nicht mal ansatzweise diskutiert.

Ich möchte auch noch kurz etwas bezüglich Ethik anmerken. Es empfiehlt sich vielleicht auch ein Blick in die Dokumente des Rapid Reports des IQWiG zu den seltenen Erkrankungen. Daraus lässt sich, glaube ich, sehr wohl erkennen, dass das IQWiG grundsätzlich kein ethisches Problem bei Studiendurchführungen sieht, solange ein Effekt nicht hinreichend belegt wurde. Ich würde jetzt nicht unterstellen, dass das IQWiG unethische Studien fordert. Aber ich würde hier bei einer solchen Konstellation vermuten – einfach aufgrund des Methodenpapiers –, dass das IQWiG kein ethisches Problem sieht, wenn der Zusatznutzen in einer Teilpopulation aufgrund der nicht gegebenen Übertragbarkeit in den Populationseigenschaften noch nicht als belegt eingestuft wurde. Das wäre die Anmerkung. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei sich der letzte Teil auf Vermutungen, Mutmaßungen und sonstige Dinge gründet. Auf der Basis sollten wir über eine solche aus meiner Sicht sehr sensible Fragestellung nicht diskutieren. Ich glaube, wir sind – – Nein, ob wir uns einig sind, kann ich nicht sagen, aber wir sehen hier die besondere Situation. Wir haben es mit Kleinst-

kindern, mit Säuglingen zu tun, die eigentlich nach unser aller Willen jenseits der Frage, ob das strafrechtlich relevant ist oder ob es allein aus Gründen der Ethik resultiert, möglichst nicht zum Gegenstand von großflächigen medizinischen Feldversuchen gemacht werden sollten. Die Fragestellung, ob es hier eine Wirksamkeit gibt oder nicht, ist, glaube ich, hinreichend durch das beantwortet, was die Praktiker sagen.

Die Frage ist – und so verstehe ich Frau Wieseler –: Was hätte man noch tun müssen, um bestimmte methodische Anforderungen zu erfüllen? Wir können ja hier nicht sagen: Wir machen auf Schülermitverantwortung, der eine legt das vor, der andere legt das vor, und wenn wir es gemeinsam für wichtig halten, sagen wir: „Ja, herzlichen Glückwunsch, es gibt einen guten Zusatznutzen“, und andernfalls wird es bemängelt. Ich sehe das aber im Augenblick als Diskussion an, die sich nach meinem persönlichen Dafürhalten jetzt möglicherweise auch im Felde der Aussagewahrscheinlichkeit bewegt. Wobei man sich auch die EMA-Dokumente noch einmal sehr genau anschauen muss; denn – das ist ja von einem der Stellungnehmer hier auch vorgetragen worden – die EMA hat ja an einer Stelle geschrieben, dass sie die Ergebnisse aus dieser Studie bezogen auf diese dritte Population als auf die anderen Populationen übertragbar ansieht. Das muss ich mir im Gesamtkontext anschauen. Darauf wollte ich hinweisen, damit wir hier jetzt keine Phantomdiskussion führen, die es möglicherweise nicht wert ist, geführt zu werden, wobei jede Diskussion natürlich wertvoll ist.

Frau Specht hatte sich gemeldet und dann Herr Mayer.

Frau Specht (Pierre Fabre Pharma): Nur kurz zur Phantomdiskussion und zur Methodik, die Sie ansprachen. Zur Vollständigkeit der vorgelegten Unterlagen: Ich möchte betonen, dass wir uns wirklich bemüht haben, die bestverfügbare Evidenz zu zeigen, und wir haben unter Weiteren Unterlagen zum einen die Phase-II-Studie, die 102, vollständig mit dem Studienreport vorgelegt. Was das CUP angeht, ist zu sagen: Es lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung der sechste Periodische Report vor. Diesen haben wir vorlegt. Nach der Abgabe des Dossiers wurden wir gebeten, auch alle anderen Reports nachzureichen. Diese haben wir übersetzt und vorgelegt. Zum Zeitpunkt der Stellungnahme lag auch der finale Report des CUP vor; wie gesagt, er umfasst insgesamt 1.664 Patienten. Diesen haben wir Ihnen natürlich auch nicht vorenthalten, sondern vorgelegt.

Was die systematische Literaturrecherche angeht, möchte ich sagen: Wir waren, wie gesagt, der Auffassung, wir sollten Publikationen eines höheren Evidenzgrades vorlegen. Deswegen haben wir nur nach RCTs gesucht und nicht, weil wir Ihnen irgendwelche einarmigen Studien vorenthalten wollten, die keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn aufzeigen. Das nur zu unserem methodischen Vorgehen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte noch einmal ganz kurz auf die Klinik zurückkommen; mir geht es da weniger um die formalen Aspekte. In der Stellungnahme haben Sie, glaube ich, erwähnt, dass die gezeigten Unterschiede in der Studie 201 bezüglich Infektionen bzw. parasitären Ereignissen oder Diarrhöen vor allem auf die ungleichen Abbruchraten zurückzuführen sind und es daher nicht vergleichbar wäre und es auch kausal keinen Anhaltspunkt für diese Nebenwirkungen gibt. Die EMA schreibt aber dazu, glaube ich, etwas anderes: Sie führt gerade bezüglich Diarrhö, Blutzuckersenkung und auch Bronchitis oder Bronchiolitis einen Ursache-Wirkungs-Prinzip-Mechanismus an und erwähnt es auch als Arzneimittel-related Adverse Events. Daher wollte ich noch einmal ganz klar sowohl den pU als auch die Kliniker fragen, wie sie das sehen, ob Bronchiokonstriktionen, Atemwegsinfektionen und auch die blutzu-

ckersenkende Wirkung – im Einzelfall sind auch Krampfanfälle beschrieben worden – häufiger auftreten können bzw. ob so etwas in der klinischen Realität beobachtbar ist.

Herr Prof. Dr. Rößler (NipD): Die Therapie muss nach bestimmten Richtlinien durchgeführt werden. Es ist die Verantwortung von uns Pädiatern, die Eltern extrem genau zu informieren und zu schulen. Wenn diese Therapie entsprechend den Auflagen durchgeführt wird, dann besteht diese Gefahr nicht. Wenn es auftritt, dann sind es Anwendungsfehler. Wir informieren die Eltern darüber, dass Propranolol zum Beispiel immer zum Ende der Mahlzeit gegeben werden muss, nie nüchtern, sodass überhaupt keine Hypoglykämien und konsekutiv Krampfanfälle auftreten können. Wir informieren auch darüber, dass, wenn das Kind Fieber und respiratorische Symptome bekommt, die Therapie ausgesetzt werden muss. Wenn der Säugling eine Bronchiolitis oder eine obstruktive Atemwegserkrankung hat, muss das Medikament beendet werden, pausiert werden und kann erst nach erfolgter Heilung wieder fortgeführt werden. Wenn diese Regeln eingehalten werden, dann gibt es diese Beobachtungen nicht. Wenn es auftritt, dann gab es Fehler bei der Administration.

Ich denke, Sie können hinsichtlich der Adverse Events in der Studie, die es ja kaum gab, noch etwas sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das, Frau Specht oder Frau Pfeiffer?

Frau Specht (Pierre Fabre Pharma): Ich weiß nicht, ob ich die Frage von Herrn Mayer richtig verstanden habe. Wir haben zum Beispiel nicht geschrieben, Diarrhö wäre nicht Treatment-related. Wir haben uns lediglich bei der Darstellung der Adverse Events aus der Studie auf die beschränkt, bei denen der kausale Zusammenhang vom Arzt bestätigt wurde oder nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Zum Beispiel hatten im Propranolol-Arm acht Patienten eine Treatment-related Diarrhö. Wenn Sie sich die Bewertung vom IQWiG anschauen, sehen Sie, dass da die Gesamtrate aller Ereignisse dargestellt wurde. Diarrhö bei Säuglingen kommt ja doch ziemlich häufig vor. Wenn wir nur die Treatment-related Diarrhö-Ereignisse darstellen, sehen wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Armen. – Ich weiß nicht, ob das Ihre Frage beantwortet.

Herr Dr. Mayer: Nein, es ging mir eigentlich grundsätzlich um die Möglichkeit eines theoretischen kausalen Zusammenhangs. Da hat mich jetzt letztendlich der Kliniker bestätigt, dass es bei sachgerechter Anwendung nicht der Fall ist, aber dass es tatsächlich eine medikations- oder arzneimittelspezifische Eigenschaft ist, blutzuckersenkend zu sein, bronchokonstriktorisch zu sein. Diese Nebenwirkungen sind also grundsätzlich sozusagen spezifisch und damit auch potenziell kausal, aber wenn das Medikament sachgerecht zur Anwendung kommt, sind sie nicht relevant. So habe ich es verstanden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das heißt, es stellt hohe Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung. – Frau Müller, bitte, und dann Herr Lawrenz.

Frau Dr. Chr. Müller: Noch eine ganz kurze Verständnisfrage. Ist es richtig, dass Sie nur die Adverse Reactions aus der Studie berücksichtigt haben, Frau Pfeiffer? Verstehe ich das richtig?

Frau Pfeiffer (Pierre Fabre Pharma): Wir haben in unserer Gesamtdarstellung, was die unerwünschten Ereignisse anbelangt, im Prinzip eine Reihenfolge vorgenommen, so wie sie

auch in Bezug auf die Zulassung – das spiegelt sich dann auch im Risk Management Plan, der ja mit der Zulassung verbunden ist – vor allen Dingen erst einmal hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ist. Es handelt sich um eine generische Substanz. Man kannte und kennt das Nebenwirkungsprofil ja relativ gut. Dementsprechend wurde das Augenmerk natürlich auf die Ereignisse gelegt, von denen man weiß, dass sie in kausalem Zusammenhang mit einer Betablockergabe stehen und dann für den Patienten klinisch relevant werden können. Das sind – legen Sie mich jetzt nicht auf die Reihenfolge fest – Ereignisse wie Hypotonie, Brachykardie, eine maskierte Hypoglykämie, wie es sie bei Säuglingen geben kann, oder eben ganz besonders in der Infektsituation oder bei einem asthmatisch vorgeprägten Kind der Bronchospasmus. Das war schon ein interessanter Erkenntnisgewinn, den man aus der Studie hatte, dass da keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Verum-Gruppe gesehen wurden.

Was man gesehen hat, ist ein Unterschied in der Rate, was Diarrhöen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen – das ist ein zusammengefasster Punkt – anbelangt. Das haben wir durchaus betrachtet. Der Unterschied ist da. Das muss man einfach so sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Lawrenz.

Herr Dr. Lawrenz (BVKJ): Es ist eine Beobachtung aus der Studie, dass es im Propranolol-Arm etwas häufiger als im Placeboarm zu infektiösen Komplikationen gekommen ist, die man aus dem Nebenwirkungsprofil und der Pathophysiologie von Propranolol eigentlich nicht erklären kann. Natürlich kann man eine Blutdrucksenkung, eine Hypoglykämie oder eine Bronchokonstriktion als Nebenwirkung erklären. Im Propranolol-Arm ist es im Vergleich zu dem Placeboarm zu etwas mehr infektiösen Erkrankungen gekommen, was aus der Pathophysiologie des Propranolol nicht zu erklären ist. Man weiß nicht, woher das kommt. Das kann auch Zufall sein. Das IQWiG hat das aber auch so bewertet, dass durch diese infektiösen Komplikationen keine relevanten Schäden entstanden sind und deswegen dieser Nachteil im Propranolol-Arm nicht zu einer Verschlechterung der Nutzenbewertung geführt hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer dazu, dann Herr Sträter.

Herr Dr. Mayer: Das hatte ich jetzt aufgrund der Ausführungen von Herrn Rößler und auch meines medizinischen Laienverständnisses letztendlich anders aufgefasst. Gerade eben eine Bronchokonstriktion – im Säuglingsalter hat man sehr häufig Atemwegsinfektionen, die latent vorhanden sind – kann einem Infekt sozusagen Vorschub leisten, indem nämlich die Bronchialtoilette nicht so ausgeprägt ist wie ohne die Bronchokonstriktion. Von daher finde ich den Wirkmechanismus gerade eben förderlich, wenn ich eine versteckte, maskierte, latente Atemwegsinfektion in dem Alter habe. Von daher kann ich die Kausalität nicht so unterstreichen, wie Sie es gesagt haben.

(Herr Dr. Lawrenz (BVKJ): Darf ich direkt dazu noch etwas sagen?)

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, Herr Lawrenz.

Herr Dr. Lawrenz (BVKJ): Also, es ist mir nicht bewusst, dass in den Studiendaten vermehrt Atemwegsinfektionen aufgetreten sind, sondern es handelt sich um infektiöse Diarrhö- und parasitäre Erkrankungen, die im Propranolol-Arm häufiger waren als im Placeboarm.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Bronchitis und Nasopharyngitis waren beide erhöht. Wir haben keine Statistik dazu gemacht, aber es gab deutlich erhöhte Raten von Bronchitis und Nasopharyngitis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler und dann Herr Sträter.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht noch als Ergänzung aus unserer Sicht. Wir sehen tatsächlich insgesamt für Infektionen und parasitäre Erkrankungen und auch für die Diarrhö eine stark erhöhte Rate unter Propranolol. Aus unserer Sicht kommt das aber zumindest zu einem Teil durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen zustande, also durch den vermehrten Abbruch im Placeboarm haben wir eine sehr viel längere Beobachtungszeit im Propranolol-Arm. Das sind nun darüber hinaus Erkrankungen, die bei Kleinkindern häufig vorkommen. Das Verhältnis ist ungefähr das Verhältnis der Beobachtungsdauer, sodass wir aus diesem Grund gesagt haben: Das ist aus unserer Sicht nichts, das uns dazu bringen würde, in dieser Population, wo wir die Daten zum Zusatznutzen haben, diesen Zusatznutzen herunterzustufen – natürlich ungeachtet der Relevanz solcher Ereignisse in Einzelfällen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Klarstellung, Frau Wieseler. – Herr Sträter.

Herr Prof. Dr. Sträter (BPI): Zu den Nebenwirkungen. Ich habe es so verstanden, dass das Produkt natürlich nicht völlig nebenwirkungslos ist. Die Lektüre der Fachinfo zeigt das ja. Indessen: Im Verhältnis zu den Alternativen, zu Kortikoiden, liegen Welten dazwischen. Welten! Bei den besonders schweren Verlaufsformen, über die wir hier sprechen, waren die Kortikoide bislang als Reservemedikation – so habe ich es verstanden – immer noch eine Option. Jeder Pädiater ist dankbar, wenn er anstelle der Kortikoide Propranolol nehmen kann, weil sich gerade in dem Vergleich zu Kortikoiden ein besonderer Nutzen dadurch manifestiert, dass die Risiken wesentlich geringer sind.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit mit der Extrapolation: Die beiden weltweit renommiertesten Zulassungsbehörden, FDA und EMA, haben einen sogenannten Parallel Scientific Advice gemacht, nicht joint, sondern parallel, das heißt, es gab eine Telefonkonferenz, man telefoniert miteinander und tauscht sich aus. Man findet in dem Protokoll dieser Telefonkonferenz, das ja auch vorgelegt worden ist, die Position der FDA, die klar sagt: Auf die Kortikoide verzichten und die schwerwiegenden nicht einbeziehen. Aber sie sagen ausdrücklich – ich habe das Zitat noch hier –, dass dadurch die Validität der Extrapolation auf diese schwerwiegenden Formen nicht beeinträchtigt ist, weil Pathomechanismus und Wirkungsmechanismus der Substanz, so habe ich die Experten verstanden, identisch sind.

Es gibt keinen vernünftigen medizinischen Grund, dass es bei den schweren Formen nicht wirken soll. Die Erschwernis ergibt sich ja nur aus der Lokalisation, am Auge, am Gelenk, aber das Produkt, die Grunderkrankung ist die gleiche. Wir würden, wenn wir es den beiden Gruppen vorenthalten würden, ausgerechnet denen die Medikation entziehen oder den Zugang dazu erschweren, die sie am dringendsten brauchen und die am meisten profitieren; kosmetische Aspekte spielen bei denen ja nun gar keine Rolle mehr. Deswegen glaube ich, dass es ärztlich und damit letztendlich auch rechtlich nicht vertretbar ist, den Zusatznutzen gerade für diese besonders vulnerable Gruppe nicht anzuerkennen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sträter, für die Zusammenfassung der vom pharmazeutischen Unternehmer und verschiedenen Stellungnehmern bereits dargestellten Standpunkte, die Sie jetzt vorgenommen haben. Damit will ich das Schlusswort nicht ersetzen, das ich dem pharmazeutischen Unternehmer geben möchte.

Ich sehe hier keine Fragen mehr. Deshalb bitte ich darum, dass der pharmazeutische Unternehmer hier noch einmal die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte darstellt, wobei wir es bereits, wie gesagt, rauf und runter gedreht haben. Aber drei, vier zusammenfassende Bemerkungen sind sicherlich noch angezeigt. Danach würde ich die Anhörung schließen. – Bitte schön, Frau Pfeiffer.

Frau Pfeiffer (Pierre Fabre Pharma): Danke. – Ich möchte es kurz halten. Wie Sie eben schon sagten, sind eigentlich alle wesentlichen Punkte – vor allen Dingen gerade noch einmal durch Herrn Sträter – erschöpfend dargestellt worden.

Ich denke, man kann zusammenfassend sagen: Wir haben eine Substanz in einer Indikation, wo offensichtlich ein ganz großer therapeutischer Bedarf gegeben war. Sonst hätte diese Therapie nicht in so kurzer Zeit wirklich alles, was vorher außerhalb der Zulassung irgendwie ging, so schnell abgelöst. Diese Aufnahme in der medizinischen Fachwelt ist ganz beeindruckend. Ich denke, über die Wirksamkeit bei der Indikation braucht es gar keine Diskussion zu geben. Das spiegelt sich letztendlich auch in der Bewertung des IQWiG in Form des erheblichen Zusatznutzens wider.

Worüber man streiten kann, ist, inwieweit dieser Zusatznutzen, der in der Wirksamkeit und in der raschen Rückbildung des Hämangioms liegt, jetzt aufgrund der vorhandenen Datenlage auch auf die beiden weiteren Populationen übertragen werden kann. Ich denke, es ist hinreichend klar geworden, warum wir als pharmazeutischer Unternehmer und auch die hier anwesenden Experten und Mediziner sagen: Vergleichende Studien sind da schon gar nicht mehr denkbar.

Ein weitere Aspekt, den, denke ich, Herr Hecken auch selber angesprochen hat, ist der folgende: Es ist gerade bei Kindern nicht möglich, bei einer Substanz, die entwickelt wird, großzügig klinische Studien anzusetzen. Die Intention muss immer sein, mit so wenigen Kindern wie möglich, die in einer Studie exponiert werden, eine sichere Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen und darauf basierend einen Zusatznutzen feststellen zu können. Das zeigt sich in dieser Kombination von Phase-II- und Phase-III-Studie, die wir in intensiver Abstimmung mit der EMA gemacht haben. Das hat Herr Hecken selber noch einmal ausgeführt. Wir können eben nicht flächendeckend jede vielleicht wünschenswerte und erdenkliche Studie tatsächlich durchführen, wenn zum Zeitpunkt der Studienplanung eigentlich schon so klar ist, dass hier eine deutliche bessere therapeutische Alternative zur Verfügung steht.

Das ist eigentlich alles, was von unserer Seite aus dazu noch auszuführen ist. Wir vertrauen darauf und sind und uns ziemlich sicher, dass der G-BA in dieser ganz speziellen Situation zu einer sachgerechten Bewertung kommen wird. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Zusammenfassung, insbesondere für das in den G-BA gesetzte Vertrauen und die Sicherheit. Die meisten vertrauen uns nicht und sind sich auch nicht sicher. Das ist wohlthuend zu Beginn des Jahres. Wir werden unser Bestes tun.

Danke für die aus meiner Sicht sehr interessante und spannende Diskussion, bei der wir doch noch zwei, drei Sachen ein Stück weit pointierter in den Vordergrund rücken konnten. Wir werden jetzt versuchen, Ihr Vertrauen zu rechtfertigen, wobei das keine Aussage hinsichtlich des Ergebnisses ist. Das sage ich ganz klar.

Danke, dass Sie da waren. Wir beenden diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 12.57 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2014-09-01-D-128 Propranolol

Stand: August 2013

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):	238
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	238
Systematische Recherche:	241
Cochrane Reviews	242
Systematische Reviews	243
Leitlinien	247
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	253
Literatur:	255

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff ;

Propranolol (HEMANGIOL®) 3,75 ,g/ml, Lösung zum Einnehmen ist zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerfO

Propranolol (Handelsname: Hemangiol®) zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Steroide (u.a. Prednisolon)
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Behandlung des Hämangioms: Lokale Therapien: Lasertherapie, Kryotherapie, chirurgische Intervention (Exzision) <i>Hinweis: Zulassung für Hemangiol besteht für eine systemische Therapie</i>
3. Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<i>Nicht angezeigt</i>
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel: Propranolol Hemangiolo®	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).
Steroide; oral	
Beispielhaft Prednisolon Decortin®	Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: - andere Erkrankungen: z.B. [...] schnell und verdrängend wachsendes kavernoöses Hämangiom,[...] (DS: c bis a)

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Hämangiome**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **30.07.2013** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR-HSC, NVL, AdkÄ. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **96** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **5** Quellen eingeschlossen. Durch die Handsuche wurden ergänzend **2** Quellen identifiziert und in die Evidenz-Übersicht eingeschlossen (Ranchod 2005, Bennett 2001). Insgesamt ergab dies **7** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Cochrane Reviews

<p>Leonardi-Bee et al. 2011: Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin.</p>	<p>1. Fragestellung: To assess the effects of interventions for infantile haemangiomas.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Any child with single or multiple infantile haemangiomas including strawberry birthmarks, capillary haemangioma, haemangioma simplex, cavernous haemangioma, or ulcerated haemangioma, located on the skin.</p> <p>Intervention: We considered all types of interventions used in the treatment of infantile haemangiomas. The most commonly used interventions include the following :</p> <ul style="list-style-type: none"> • lasers (including pulsed dye, argon, carbon dioxide, neodymium (Nd):YAG, and erbium); • steroids (administered topically, intralesionally, or systemically); • surgery (including excision and cryotherapy); and • other treatments (including imiquimod, interferon, bleomycin, vincristine, and propranolol). <p>Komparator: either placebo, “wait-and-see” control, or another intervention (e.g. systematic steroids versus laser therapy).</p> <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Clearance, as assessed by a clinician, a subjective measure of improvement, as assessed by the parent or child. <i>Note:</i> Using pre- and post-treatment scores from a Likert or Likert-like scale. • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Other measures of resolution, as assessed by a clinician, proportion of parents who consider their child still has a problem, proportion of children who consider they still have a problem, aesthetic appearance as assessed by physician, child, or parent, requirement for surgical correction, as assessed by a physician, adverse outcomes <p>Suchzeitraum: 2005-2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 RCTs were eligible for inclusion in the systematic review (N= 271 participants)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • One randomised controlled trial (121 infants aged 1 to 14 weeks) compared pulsed dye laser (PDL) therapy versus the ‘wait and see’ approach. At one year PDL was significantly more likely to result in complete clearance. The risk ratio (RR) was 6.10 (95% CI: 1.89 to 19.64); however, there was no difference when clearance was defined as ‘complete or minimal residual signs’. Redness was significantly less pronounced in the PDL group, but no differences were seen for height or surface area. Significant increases in atrophy and skin hypopigmentation were seen in the PDL group. At 1 year follow-up the risks of atrophy (RR 3.46, 95% CI 1.36 to 8.77) and skin hypopigmentation (RR 3.05, 95%CI 1.57 to 5.93) were significantly increased more

	<p>than 3 times in the PDL group as compared to the 'wait and see' group. However, no differences in complications were seen between the treatment groups. At 5 years follow-up, although the risk of atrophy was not significantly different between the groups (RR 2.03, 95% CI 0.94 to 4.39), significant increases in the risks of skin scarring (RR 1.75, 95% CI 1.11 to 2.77) and skin hypopigmentation (RR 1.90, 95% CI 1.13 to 3.18) were seen in the PDL group as compared to the 'wait and see' group.</p> <ul style="list-style-type: none"> • One very old RCT assessed radiation versus mock-radiation (100 infants less than 9 months of age and evaluated at 6 years follow-up); there was no significant difference in clearance at six years (RR 1.08, 95% CI 0.63 to 1.87) between the groups, irrespective of the size of the haemangioma and the skin color. The trial did not report adverse outcomes. However, the treatment is known to have major adverse effects. • In one small RCT (20 infants aged between 1 and 4 months) there was a significantly greater reduction in size of the haemangioma with oral prednisolone compared to intravenous methylprednisolone at three months (mean difference [MD] was 58 mm [95% CI 29.24 to 86.76]), and one year. Similar adverse events occurred in both groups. No significant differences in adverse events between the oral prednisolone and intravenous methylprednisolone. Although no difference in the participants growth factors (height and weight) were seen at 3 months, by 1 year participants in the oral prednisolone group had evidence of growth retardation as compared to the intravenous methylprednisolone group (weight, P = 0.003; height, P < 0.001). • In another small RCT (30 infants less than 6 months of age) there was a significant reduction in the surface area of the haemangioma with bleomycin compared to the control (RR 21, 95% CI 1.34 to 328.86). The trial did not report adverse outcomes. However, the treatment is known to have major adverse effects. <p>4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>This review has found limited evidence from individual RCTs to support some of the existing interventions (corticosteroid and PDL) for infantile haemangiomas. There is a need for further high-quality RCTs to validate the findings from these studies, and RCTs to assess the effect of other treatments, in particular relating to propranolol.</i></p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Systematische Reviews

<p>Bennett et al. 2001 (Handsuche): Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas.</p>	<p>1. Fragestellung: To determine the efficacy of systematic corticosteroid therapy in treating enlarging, problematic cutaneous hemangiomas and to assess the relationship of dose to response and adverse effects.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with enlarging, problematic cutaneous he-</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>mangiomas</p> <p>Intervention: systemic corticosteroid therapy</p> <p>Komparator: ---</p> <p>Endpunkt: Response rate, rebound rate, adverse effects</p> <p>Suchzeitraum: nicht angegeben</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (<i>Gesamt</i>): Es wurden 10 Fallserien mit insgesamt 184 Patienten eingeschlossen. Es wurden keine RCTs identifiziert.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Response rate: Response rate was 84% (95%KI: 78%-89%; range: 60-100%). • Rebound rate: Rebound rate was 36% (95%KI: 29%-44%; range: 0-65%). • A significant difference between the mean prednisone equivalent daily dose administered to responders (3.0 mg/kg; 95%KI: 2.8-3.3) vs. nonresponders (2.1 mg/kg; 95%KI: 1.7-2.6) ($p < 0.001$). • No difference in duration of treatment or the occurrence of adverse effects in responders vs. nonresponders. • Adverse effects were reported in 35%. The most commonly reported adverse effects were behavior changes and irritability, cushingoid appearance, and transient growth delay. Other adverse effects reported included altered appetite and gastrointestinal tract upset. <p>4. Fazit der Autoren: <i>Systemic corticosteroid treatment seems to be effective for problematic cutaneous hemangiomas of infancy.</i></p>
<p>Prasetyono & Djoenaedi, 2011: Efficacy of Intralesional Steroid Injection in Head and Neck Hemangioma: A Systematic Review</p>	<p>1. Fragestellung: To answer the question of whether intralesional steroid injection, including perilesional and infusion, is an effective and save alternative therapy or a complement to invasive management for head and neck hemangioma in the proliferative phase.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with head and neck hemangioma in the proliferative phase. Note: Age of participants ranged from 10 days to 4 years (mean: 4.17 month).</p> <p>Intervention: Intralesional steroid injection with or without other treatment modalities.</p> <p>Komparator: other treatment modalities (invasive management)</p> <p>Endpunkt</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1996-2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (<i>Gesamt</i>): 22(n=749)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Twelve of the 22 publications (total of 226 patients) mentioned the type of hemangioma; 149 (65.9%) lesions were of capillary type and mostly were found at the periorbital area, 51 (22.5%) were of deep or cavernous type, and 26 (11.5%) were of mixed type. Indications of treatment are all of problematic hemangioma. • Six studies of a total of 641 patients (there were 2 patients with 2 lesions each) evaluated the percentage of reduction in volume and size after intralesional steroid injection with or without other treatment modalities (Table 2); 456 (71%) revealed excellent clinical response, 150 (23.4%) good, 19 (2.96%) poor, 14 (2%) no response, and 4 (0.6%) were lost to follow-up. • From the remaining publications (total of 108 patients), except 111 (2 patients), which did not evaluate the clinical response, 87 (82%) participants revealed improvement in signs and symptoms. • Three articles mentioned aesthetic evaluation and all stated good to excellent outcome. • Six studies (total of 22 patients) did not mention the complication of intralesional steroid injection. • Two publications (total of 24 patients) only mentioned the complications of steroid injections, which are conjunctival hemorrhage at the injection site, airway infection, and laryngeal granulations, but did not specify the number of patients who had those complications; thus, they were excluded in the calculation of numbers of complications. Systemic complications were mostly failure to thrive (1.7%), and local complications were mostly ulceration (1.4%). • In 22 publications (total of 749 participants), 296 (39.5%) patients received only intralesional steroid injection. In 5 cases, systemic steroid was used before and had been discontinued before receiving intralesional steroid infusion. The remaining cases received intralesional steroid injection with other treatment modalities, such as pulse dye laser, systemic steroids, topical steroids, interferon, and arterial embolization. <p>4. Fazit der Autoren: <i>Intralesional steroid injection is a good option for treating head and neck hemangioma at proliferative phase with relatively low complications.</i></p> <p>5. Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The studies involved were retrospective and prospective case reviews
<p>Rizzo et al. 2009: Outcomes of Childhood Hemangiomas Treated with the Pulsed-Dye Laser with</p>	<p>1. Fragestellung: To evaluate outcomes of hemangiomas treated with the most current laser technology.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Consecutive hemangioma patients (superficial or</p>

<p>Dynamic Cooling: A Retrospective Chart Analysis</p>	<p>mixed superficial and deep hemangiomas)</p> <p>Intervention: 595-nm LP-PDL</p> <p>Komparator: ---</p> <p>Endpunkt: Color, sickness, adverse events</p> <p>Suchzeitraum: All consecutive hemangioma patients treated with LP-PDL for superficial or mixed superficial and deep hemangiomas in a laser surgery clinic specializing in the treatment of vascular lesions from January 2005 to September 2007 were screened</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (<i>Gesamt</i>): A total of 90 patients with 105 hemangiomas were included.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemangiomas were divided into two groups based on the presence or absence of a subcutaneous component; 65 superficial hemangiomas and 40 mixed lesions were identified. Mean duration of follow-up was 9.3 months (range 1–72 months): 8.1 months for superficial and 11.4 months for mixed hemangiomas. <p>Color:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fifteen of 65 (23%) superficial hemangiomas demonstrated complete clearance in color, and 38 (58%) demonstrated near-complete clearance; only two (3%) demonstrated minimal clearance. • Of 40 mixed superficial and deep hemangiomas, six (15%) demonstrated complete clearance of color, 26 (65%) demonstrated near-complete clearance, and three (8%) had minimal change. Altogether, 81% of hemangiomas demonstrated better than 75% clearance of color <p>Sickness:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Of 65 superficial hemangiomas, 13 (20%) demonstrated no residual thickness, and 38 (58%) demonstrated near-complete resolution of thickness at the conclusion of treatment. Only two (3%) superficial hemangiomas demonstrated minimal change in thickness • Of 40 mixed superficial and deep hemangiomas, only three (8%) demonstrated complete resolution of thickness, and 13 (33%) demonstrated near-complete clearance. No improvement was noted in one lesion, and 11 (28%) had minimal change in thickness. • Overall, 64% of hemangiomas demonstrated near-complete or complete resolution in thickness. <p>Adverse events:</p> <ul style="list-style-type: none"> • There were no cases of atrophy or hypertrophic scarring. There was only one case of minor ulceration that developed after the onset of treatment and thus potentially could be a result of laser therapy. • On the date of final treatment, hyperpigmentation was noted in four (6%) patients with superficial hemangiomas.
--------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> • Hypopigmentation was present on the date of final treatment in 10 (15%) and five (13%) patients with superficial and mixed hemangiomas, respectively.
	<p>4. <i>Fazit der Autoren: Early treatment of childhood hemangiomas with the 595-nm LP-PDL with dynamic cooling may reduce the proliferative phase and result in excellent rates of clearing and few adverse events.</i></p>
<p>Ranchod et al. 2005 (Handsuche): Corticosteroid treatment of periorbital haemangioma of infancy: a review of the evidence.</p>	<p>1. Fragestellung: To systematically review the literature for corticosteroid treatment of periorbital haemangioma of infancy (HOI) and determine the relative efficacy and safety of oral, topical and intralesional corticosteroids.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Periorbital haemangioma of infancy (HOI) Intervention: oral, topical and intralesional corticosteroids Komparator: --- Endpunkt: Refractive error or visual acuity, side effects and complications of steroid delivery Suchzeitraum: 1970 through June 2003 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (<i>Gesamt</i>): Five case series with 41 patients.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Five patients received topical steroids and 25 patients received intralesional steroids. No patients treated with oral steroids met inclusion criteria for the study. • Patients receiving intralesional injections tended to demonstrate reduced astigmatism at follow up after treatment (21 of 28). • No data for topical steroids
	<p>4. <i>Fazit der Autoren: Intralesional injections may reduce refractive error, while the efficacy of topical steroids is unclear. Studies measuring objective ophthalmic data before and after treatment are sparse, and more studies are needed to determine the relative efficacy of different steroids. There are insufficient data to estimate the incidence of steroid side effects in patients treated with steroids for periorbital HOI or complications of intralesional injections in particular.</i></p>

Leitlinien

<p>AWMF, 2011: Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter.</p>	<p>Therapie:</p> <p>Die Indikation zum aktiven therapeutischen Vorgehen muss individuell gestellt werden.</p> <p><u>Therapieziele sind</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • der Wachstumstopp des Hämangioms, • die beschleunigte Rückbildung bei großen Hämangiomen
--------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>und/oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Verhinderung oder Beseitigung funktioneller und ästhetischer Probleme (z.B. Auge). <p>Bei unkomplizierten Hämangiomen in unproblematischer Lokalisation (Stamm, Extremitäten) ist keine Therapie erforderlich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämangiome in Problemzonen (Gesicht, Anogenitalregion), bei denen sich bei engmaschigen Kontrollen (Kontrollabstand 1 Woche pro vollendetem Lebensmonat) objektiv dokumentiertes Wachstum zeigt, sollen in diesem Frühstadium einer Behandlung unterzogen werden, um Komplikationen vorzubeugen. Dies gilt regelhaft für Hämangiome im Augenbereich (drohende Sichtbehinderung), Lippenbereich (geringe Rückbildungstendenz) und Nasenbereich (Nasendeformitäten - „Cyrano- Nase“). Im Einzelfall kann aufgrund des anamnestischen und klinischen Eindrucks auch eine sofortige Therapie ohne vorherige Kontrolle erforderlich sein. • Häufig diskutiert wird die frühe Therapie im Brust- und Décolleté-Bereich beim weiblichen Geschlecht. Abzuwägen sind jedoch bei fehlenden Langzeitergebnissen Therapie-Nebenwirkungen auf den Brustdrüsenkörper, welche die Risiken des Abwartens übersteigen. • Stärker proliferierende Hämangiome mit einer Fläche > 5% der Körperoberfläche oder bereits mit Komplikationen behaftete Hämangiome sollen zur Entscheidung über eine Therapie einem interdisziplinären Zentrum vorgestellt werden. Ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn kann entscheidend für den weiteren Verlauf sein. • Bei Hämangiomen in der Stillstands- oder Regressionsphase ist in der Regel eine abwartende Haltung zu empfehlen. Wenn jedoch Komplikationen durch Ulzerationen zu befürchten sind, ist auch bei diesen Formen eine Therapie sinnvoll. <p>Lasertherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Einsatz der flashlamp-pulsed dye laser (FPDL-) oder intense-pulsed-light (IPL)-Therapie ist in der Regel bei planen Läsionen indiziert. Je nach Ausdehnung des Befundes und Dauer des Eingriffs empfiehlt sich eine Oberflächen- (z.B. EMLA-Creme) oder Allgemeinanästhesie. Nebenwirkungen sind sehr selten. Die obligate Blauschwarzverfärbung durch Koagulation von Blutgefäßen verschwindet innerhalb von 14 Tagen, Narben treten in <1% der Fälle auf. Insbesondere anogenital besteht die Gefahr der Ulzeration mit Superinfektion. • Der cw-Nd:YAG-Laser mit größerer Eindringtiefe ist perkutan unter Eiskühlung und in Sonderfällen intraläsional über Quarz-
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

fasern einsetzbar. Hierzu ist eine Allgemeinnarkose erforderlich. Ziel der Behandlung kann auch die Reduktion des Volumens sehr großer Hämangiome vor einem geplanten operativen Eingriff sein.

Kryotherapie

- Die Kryotherapie ist bei –30 Grad (elektrisch erzeugt) oder bei –196 Grad (flüssiger Stickstoff) möglich. Sie wird im Kontaktverfahren mit einer Eindringtiefe von 2 mm bis maximal 4 mm (abhängig von der möglichen Kompression des Hämangioms) und pro behandeltem Areal über 10-15 sec (elektrisch) resp. 5-10 sec (Stickstoff) appliziert und ist für die Behandlung von kleinen, planen Hämangiomen mit einer Fläche bis zu max. 1 cm Durchmesser etabliert. Hypopigmentierungen (10-15%) und Narben sind bei sachgerechtem Einsatz selten, lange Einwirkzeiten können Nekrosen und Narben induzieren. Blasen- und Krustenbildung ist möglich. Oberflächenanalgesie mit EMLA-Creme ist möglich, aber in der Regel nicht erforderlich, da die Kühlung selbst analgetisch wirkt. Die Ergebnisse der Kryotherapie sind denen nach Lasertherapie vergleichbar.

Operative Therapie:

- Die Operation ist mit wenigen Ausnahmen keine primäre Therapie. Die Exzision stellt zwar häufig eine definitive Behandlungsoption eines Hämangioms dar, kommt jedoch durch die hohe Spontanregressionsrate und die Erfolge der frühzeitigen Kryo- und Lasertherapie nur noch in Einzelfällen in Betracht. Sie ist indiziert, wenn Komplikationen drohen, die durch konservative Verfahren nicht zu beherrschen sind, bei akut drohendem Funktionsverlust (Auge, Lippen), sofern technisch möglich, bei residuellen Hämangiomen und wenn die obligate Narbe keine ästhetische oder funktionelle Beeinträchtigung darstellen wird. Am behaarten Kopf ist eine Operation sinnvoll, wenn nach Abschluss der Regressionsphase kahle Stellen verbleiben oder sich ein erheblicher Gewebsüberschuss zeigt. Bei Hämangiomen im Nasen- und Lippenbereich ist im Residualstadium die (Teil-) Exzision nach vorheriger Volumenreduktion durch den cw-Nd:YAG-Laser zu diskutieren resp. nicht vermeidbar und sollte im 4.-5. Lebensjahr durchgeführt werden. Die primäre operative Therapie kommt ferner in Betracht, wenn hierdurch eine einzeitige Therapie möglich wird.

Systemische Therapieverfahren

- Bei großen, rasch proliferierenden und/oder komplizierten Hämangiomen, bei diffus wachsenden Hämangiomen im Gesicht oder der diffusen Hämangiomatose sind bei fehlenden therapeutischen Alternativen (Laser, OP), ggf. auch additiv systemische Therapiemaßnahmen indiziert.
- Bewährt hat sich der Einsatz von **Kortikosteroiden** in einer

anfänglichen Dosierung von 2-5 mg Prednisolon äquivalent / kg KG / Tag. Die Ansprechrate liegt abhängig von der Dosis bei 65-85%, die Therapie ist über 2 Wochen mit anschließender langsamer Dosisreduktion über mehrere Wochen je nach Therapie-Schema erforderlich. Bei zu rascher Dosisreduktion ist erneutes Wachstum (rebound) möglich. Eine Candida-Prophylaxe z.B. mit Nystatinsaft ist sinnvoll. Bei Nebenwirkungen ist eine beschleunigte Dosisreduktion möglich, Urinzucker-, Blutdruck- und ophthalmologische Kontrollen sind erforderlich. Eine anschließende temporäre Nebennierenrindeninsuffizienz ist zu bedenken, zu substituieren und – ggf. auch anhand der Urin metabolite - zu überwachen. Abhängig von den Therapiedauer wird eine reversible Wachstumsverzögerung des Säuglings beobachtet. Das Risiko von Immunsuppression, sekundärer Katarakt (primäre Katarakt augenärztlich vorher ausschließen), Hypertension, Hyperglykämie und gastrointestinalen Problemen ist zu bedenken. Eine solche systemische Therapie bedarf der Zusammenarbeit mit dem Pädiater.

- Ist der Verlauf trotz konsequenter Propranolol- und/oder Kortison-Therapie foudroyant, sind **Zytostatika** trotz fehlender gesicherter Erkenntnisse als ultima ratio einsetzbar. Dabei kommen Vincristin (0,05 mg/kg 1x/Woche i.v. über 4-6 Monate oder Endoxan (10 mg/kg über 3 Tage) in Frage, die Anwendung erfolgt niedrig dosiert im Sinne einer metronomischen antiangiogenen Therapie.
- Von der Therapie mit **Interferon-alpha** ist wegen der Nebenwirkungen (Irritabilität, Neutropenie, erhöhte Leberwerte, spastische Diplegie in 25-30%) eher abzuraten. Sie ist – sofern indiziert - nie als Monotherapie, sondern in Kombination mit systemischen Steroiden einzusetzen, aktuelle Berichte empfehlen zudem eine langsame Steigerung der Dosis von initial 1Mio U/m² über Wochen auf 3Mio U/m².

weitere Therapieansätze

- Alternative Therapieansätze werden hier wegen der häufigen Nachfrage erwähnt, obwohl bisher keine Belege für ihre Wirksamkeit vorhanden sind.
- Eine topische Therapie mit potenten Kortikosteroidcremes ist für flache periorbitale Hämangiome beschrieben, kann jedoch zu Hautatrophien und systemischer Resorption führen. Auch die intraläsionale Injektion von Kortikosteroid- Kristallsuspension ist beschrieben, Kristallembolisationen als bedeutendste Komplikation limitieren jedoch ihren Einsatz. Die Anwendung von 5%iger Imiquimod- Creme scheint bei frühzeitiger Anwendung durch ihre antiangiogene Wirkung einen Wachstumsstopp von Hämang-

	<p>giomen herbeiführen zu können; randomisierte Studien liegen jedoch nicht vor. Die Creme ist für das Kindesalter nicht zugelassen und führt regelhaft zu einer teils erheblichen lokalen Irritation.</p>
	<p><i>Hinweise:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitlinie entspricht der Entwicklungsstufe S2k. Verfahren zur Konsensbildung war ein dreistufiges Delphiverfahren (Empfehlungen nur mit starkem Konsens >95% eingeschlossen) • Keine Angabe des LoE/SoE.
<p>Zheng et al. 2010: Treatment guideline for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck.</p>	<p>TREATMENT OF HEMANGIOMAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Small isolated or multiple skin lesions on the face in infants can be considered for early treatment using lasers or surgery to try to prevent progression into the proliferative phase. • Imiquimod is a novel immunomodifier, which can be used for small and intermediate-sized hemangiomas⁶ located in inconspicuous sites, with alternate day topical application, for a cycle of 3 to 5 months. The advantages are the ease of use, controllability, safety, and lack of local irritation or systemic effects. The disadvantage is that it may cause hyperpigmentation; thus care has to be taken for application on the face for aesthetic reasons. • Laser therapy is indicated for treatment of superficial proliferating hemangiomas. This mode of therapy may accelerate the regression and reduce the size of the lesion, creating favorable situations for subsequent treatments. If the lesion continues to enlarge during laser therapy, supplementary pharmacotherapy should be considered. The advantage of laser therapy is the simplicity of use, which can be repeated at an interval of 2 to 4 weeks. The choice of laser should be based on the location, size, and depth of the lesion. • Drug therapy is indicated for mixed hemangiomas, proliferative hemangiomas, and hemangiomas that affect vital organs or are lifethreatening. • Oral corticosteroid has been used for more than 30 years, and has been the firstline treatment for severe problematic hemangiomas during the past years. The effective rate is 84%,⁹ with a significant relationship between dosage and effectiveness. The best results are observed for patients aged 6 months and younger; the older the age, the poorer the treatment outcome. Oral prednisolone is more effective than intravenous injection of methylprednisolone. • For more localized hemangiomas, such as orbital or parotid lesions, intralesional steroids can be very effective. • Pingyangmycin (bleomycin A5) has been administered intralesionally for hemangiomas based specifically on a high sclerosing effect on vascular endothelium, with greater than 90% success rate¹² and 49% complete resolution. It has been proven to be an easy, safe, and effective therapeutic modality in

	<p>complicated cutaneous hemangiomas¹³ and suitable for proliferative hemangiomas which respond poorly to steroids and/or laser therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • For hemangiomas that are unresponsive to steroids or rebound after steroids, vincristine can be very effective. • Alpha-interferon has been shown to be effective ¹⁵ but can have a serious side effect of spastic diplegia, which is permanent and disabling. This drug is not recommended except in cases in which other drugs have been ineffective. <p><i>Hinweise:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lediglich folgende Angaben zur Methodik: <i>‘Based on the clinical and basic research and current literature, the Chinese Division of Oral and Maxillofacial Vascular Anomalies formulated a treatment guideline for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck, which will be modified and updated periodically based on new medical evidence and research.’</i> • Keine Angaben des LoE/SoE. • Übertragbarkeit fraglich
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 30.07.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	hemangioma* or haemangioma*:ti,ab,kw or strawberry next mark*:ti,ab,kw or strawberry next birthmark*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	119
#2	MeSH descriptor: [Hemangioma] explode all trees	71
#3	#1 or #2: from 2008 to 2013	26

Cochrane Reviews [3], Other Reviews [1]

MEDLINE (PubMed) am 30.07.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Hemangioma"[Mesh]	27926
#4	Search (hemangioma*[Title/Abstract]) OR haemangioma*[Title/Abstract]	17013
#5	Search strawberry mark*[Title/Abstract]	18
#6	Search strawberry birthmark*[Title/Abstract]	8
#7	Search (#3 OR #4 OR #5 OR #6)	32540
#8	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR PubMed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))	152653
#9	Search (#7 AND #8)	95
#12	Search (#3 OR #4 OR #5 OR #6) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	127
#13	Search (#12 OR #9)	171
#14	Search (#12 OR #9) Filters: published in the last 5 years	83

#14: 79 nach Dublettenkontrolle

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 30.07.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Hemangioma"[Mesh]	27926
#4	Search (hemangioma*[Title/Abstract]) OR haemangioma*[Title/Abstract]	17013

#5	Search (strawberry mark*[Title/Abstract]) OR strawberry birth-mark*[Title/Abstract]	18
#6	Search #1 OR #2 OR #3	32538
#7	Search guideline*[Title]	46356
#8	Search #6 AND #7	20
#10	Search (("Hemangioma"[Mesh]) OR ((hemangioma*[Title/Abstract]) OR haemangioma*[Title/Abstract])) OR strawberry mark[Title/Abstract] Filters: Practice Guideline; Guideline	7
#11	Search #8 OR #10	23
#12	Search #11 Filters: published in the last 5 years	10

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip, ÄZQ, AdkÄ, NVL, DAHTA, sowie auf den Internetseiten des GBA, IQWiG, NICE und NIHR-HSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Begriffen „hemangioma, strawberry mark“ in verschiedenen Variationen gesucht. Ergänzend erfolgt eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Recherche ergab insgesamt **96** Quellen.

Literatur:

Bennett ML, Fleischer AB, Jr., Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001; 137 (9): 1208-13.

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie, Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie. Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter. S2k Leitlinie. Stand: 11/2012. AWMF Leitlinien Registernr. 006/100. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-100l_S2k_Haemangiome_112012-122014.pdf, Zugriff am 30.07.2013.

Leonardi BJ, Batta K, O'Brien C, Bath Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (5): CD006545.

Prasetyono TO, Djoenaedi I. Efficacy of intralesional steroid injection in head and neck hemangioma: a systematic review. *Ann Plast Surg* 2011; 66 (1): 98-106.

Ranchod TM, Frieden IJ, Fredrick DR. Corticosteroid treatment of periorbital haemangioma of infancy: a review of the evidence. *Br J Ophthalmol* 2005; 89 (9): 1134-8.

Rizzo C, Brightman L, Chapas AM, Hale EK, Cantatore-Francis JL, Bernstein LJ, Geronemus RG. Outcomes of childhood hemangiomas treated with the pulsed-dye laser with dynamic cooling: a retrospective chart analysis. *Dermatol Surg* 2009; 35 (12): 1947-54.

Zheng JW, Zhou Q, Yang XJ, Wang YA, Fan XD, Zhou GY, Zhang ZY, Suen JY. Treatment guideline for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Head Neck* 2010; 32 (8): 1088-98.