

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.

Hemangiol[®] 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 Hemangiol[®] 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 PDCA bestätigt.

Im Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist Hemangiol[®], 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 wirklich 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 Patientengruppen 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 Lite-

ratur 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 frapierend effektiv Neues hatten, überhaupt nicht mehr machbar waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Erwiderung 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 wirk-

liche 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 ergänze

zen 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 Kleinstkindern, 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 medizini-

schen 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 blutzuckersenkende 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 Proprano-

lol 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 arzneimittel-spezifische 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, Bradykardie, 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 Er-

kenntnisgewinn, 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