

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Propranolol (HEMANGIOL®)*

Pierre Fabre Dermatologie

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.08.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Einzelergebnisse aus denen sich der Zusatznutzen ableitet.....	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die Therapiealternativen – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DNA	Desoxyribonucleic acid
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	European Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
MD	Mittelwertsdifferenz
OR	Odds Ratio
PUMA	Paediatric-use Marketing Authorisation
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH
<b>Anschrift:</b>	Jechtinger Str. 13 79111 Freiburg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dunja Pfeiffer
<b>Position:</b>	Leitung Market Access/ Director Market Access
<b>Adresse:</b>	Jechtinger Str. 13 79111 Freiburg
<b>Telefon:</b>	0049 (0) 761 45261525
<b>Fax:</b>	0049 (0) 761 45261505
<b>E-Mail:</b>	<a href="mailto:dunja.pfeiffer@pierre-fabre.de">dunja.pfeiffer@pierre-fabre.de</a>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Pierre Fabre Dermatologie
<b>Anschrift:</b>	45 place Abel Gance F-92100 Boulogne

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Propranolol</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Hemangiol<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>C07AA05</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Propranolol ist ein nicht-kardioselektiver Betarezeptorenblocker. Es hemmt sowohl die Beta-1- als auch die Beta-2-Rezeptoren. Beim proliferativen infantilen Hämangiom werden folgende Wirkmechanismen erwartet:

- Eine verminderte Durchblutung des Hämangioms durch eine lokale hämodynamische Wirkung.
- Eine antiangiogenetische Wirkung u.a. durch eine verminderte Proliferation von vaskulären Endothelzellen und eine Reduktion der Neovaskularisation.
- Eine apoptoseauslösende Wirkung auf die Kapillarendothelzellen.
- Eine Inhibition der VEGF und bFGF Signalwege in den Endothelzellen und daraus resultierende Hemmung der Angiogenese / Proliferation.

Propranolol (Hemangiol<sup>®</sup>) ist das einzige Arzneimittel, das für die systemische Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome in Deutschland zugelassen ist.

Gemäß S2k-Leitlinie ist Propranolol bei entsprechender Studienlage der zukünftige Therapiestandard zur Behandlung von proliferativen infantilen Hämangiomen. Weitere Arzneimittel laut Leitlinie sind Prednisolon, Interferon-alfa, Vincristin und Cyclophosphamid; hinzu kommen als nicht-medikamentöse Behandlungen abwartendes Vorgehen, Laser-, Kryo- und operative Therapie.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Kortikosteroid Prednisolon behindert das Wachstum des infantilen Hämangioms. Seine Wirkung ist zum Teil reversibel und ist mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden, u. a. Immunsuppression. Prednisolon ist ausschließlich für das Anwendungsgebiet „schnell und verdrängend wachsendes kavernoöses Hämangiom“ zugelassen.

Interferon-alfa inhibiert u.a. das Zellwachstum von Endothelzellen. Es besitzt keine Zulassung für die Behandlung von infantilen Hämangiomen in Deutschland.

Das Alkaloid Vincristin hemmt die Zellteilung während der Metaphase. Es besitzt keine Zulassung für die Behandlung infantiler Hämangiome in Deutschland.

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum. Seine Wirkung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNA-Stränge. Es besitzt keine Zulassung für die Behandlung infantiler Hämangiome in Deutschland.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>HEMANGIOL ist zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebens-oder funktionsbedrohendes Hämangiom</li> <li>• Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/ oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht</li> <li>• Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht</li> </ul> <p>Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen (siehe Abschnitt 4.2<sup>b</sup>)</p>	23.04.2014	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.                      b: „4.2 Dosierung und Art der Anwendung...  <u>Besondere Patientengruppen</u>                      HEMANGIOL® darf nicht bei Kindern unter 5 Wochen angewendet werden, da bei dieser Patientengruppe keine Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen. Es liegen aus klinischen Studien mit HEMANGIOL® keine Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit vor, daher ist eine Erstbehandlung von Kindern über 5 Monaten nicht zu empfehlen.... “</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern	Eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung. Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Im Beratungsgespräch am 13.09.2013 hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Diese Festsetzung entspricht der aktuellen S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie von 2012. Danach gibt es kein einheitliches Konzept zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome. Im Einzelnen nennt die S2k-Leitlinie – neben Propranolol als zukünftigem Therapiestandard – folgende Behandlungsmöglichkeiten:

- Abwartendes Vorgehen
- Medikamentöse Therapieverfahren: Prednisolon, Interferon-alfa, Cyclophosphamid, Vincristin
- Nicht-medikamentöse Therapieverfahren: Laser-, Kryo- und operative Therapie

Aufgrund des Anwendungsgebietes von Hemangirol<sup>®</sup> – Bedarf einer „systemischen Therapie“ scheidet nicht-medikamentöse Therapieverfahren als patientenindividuell ausgerichtete Behandlung aus. Von den medikamentösen Therapieverfahren ist lediglich Prednisolon zumindest teilweise im Anwendungsgebiet zugelassen, da nur der Teilbereich der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verdrängend wachsenden kavernösen Hämangiome abgedeckt wird. Kapilläre Hämangiome sind damit nicht erfasst.

Damit existiert zur Behandlung eines proliferativen infantilen Hämangioms, welches einer systemischen Therapie bedarf, derzeit keine generell zugelassene systemische Therapieoption. Somit ist das abwartende Vorgehen – formal gesehen – die einzige Therapiealternative, die als patientenindividuell ausgerichtete Behandlung in Frage kommt.

Das abwartende Vorgehen ist durch engmaschige ärztliche Kontrollen und Verlaufsbeobachtung zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen gekennzeichnet und bietet Möglichkeiten zur Einleitung von notwendigen Therapieregimen. Somit unterscheidet es sich von „nicht behandeln“.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Mit der Studie V00400SB201 wird Hemangirol<sup>®</sup> gegen Plazebo verglichen. In beiden Studienarmen erfolgten engmaschige ärztliche Kontrollen und Verlaufsbeobachtungen zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen. Damit vergleicht die Studie V00400SB201 Hemangirol<sup>®</sup> mit abwartendem Vorgehen, was – formal gesehen – die einzige Therapiealternative ist, die als patientenindividuell ausgerichtete Behandlung in Frage kommt.

### Mortalität

In der Studie V00400SB201 sind keine Todesfälle aufgetreten.

### Morbidität

Hemangirol<sup>®</sup> konnte in der Studie V00400SB201 in folgenden Morbiditätsendpunkten eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit gegenüber abwartendem Vorgehen zeigen:

- Behandlungserfolg, definiert als „vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“: RR 16,61 [4,222; 65,34]; OR 40,41 [9,319; 175,2]; RD 0,568 [0,460; 0,675]<sup>1</sup>
- Zeit bis zum Behandlungserfolg, definiert als „vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms“: KM-Rate für Hemangirol<sup>®</sup> in Woche 12 betrug 41,2%, für das abwartende Vorgehen 8,3%
- Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms“: KM-Rate für Hemangirol<sup>®</sup> in Woche 5 betrug 72,7%, für das abwartende Vorgehen: 5,4%
- Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms: MD -1,671 cm<sup>2</sup> [-2,629; -0,713]<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; RD = Risiko-Differenz; Angaben in eckigen Klammern beschreiben das 95% Konfidenzintervall.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Änderung der Farbe des Hämangioms: MD -7,315 dE\*2000 [-9,982; -4,648]
- Frühzeitiger Therapieabbruch (bis Woche 20): RR 0,180 [0,102; 0,316]; OR 0,070 [0,031; 0,160]; RD -0,537 [-0,677; -0,397]
- Frühzeitiger Abbruch der Behandlung wegen Unwirksamkeit der Behandlung: RR 0,152 [0,078; 0,294]; OR 0,070 [0,029; 0,166]; RD -0,494 [-0,635; -0,352]

Für die Endpunkte: Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms, weitere Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung sind keine signifikanten Unterschiede zwischen Hemangirol<sup>®</sup> und abwartendem Vorgehen beobachtet worden.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität von Säuglingen erhoben.

**Unerwünschte Ereignisse**

Hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis“ gab es mehr Ereignisse unter Hemangirol<sup>®</sup>: RR 1,275 [1,086; 1,497]; OR 6,556 [2,216; 19,39]; RD 0,205 [0,082; 0,328].

Hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis“ gab es mehr Ereignisse unter Hemangirol<sup>®</sup>: RR 1,089 [0,283; 4,186]; OR 1,095 [0,263; 4,559]; RD 0,005 [-0,071; 0,081].

Hinsichtlich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten“, gab es weniger Ereignisse unter Hemangirol<sup>®</sup>: RR 0,272 [0,071; 1,047]; OR 0,25 [0,060; 1,042]; RD -0,079 [-0,168; 0,009].

Die höhere Anzahl der unerwünschten Ereignisse unter Hemangirol<sup>®</sup> muss unter der Berücksichtigung der großen Anzahl der Behandlungsabbrüche (49,1% bereits in Woche 5) in der Placebogruppe (abwartendes Vorgehen) betrachtet werden, sodass die Werte zu Ungunsten von Hemangirol<sup>®</sup> vermutlich überschätzt sind.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sind keine Unterschiede zwischen Hemangirol<sup>®</sup> und abwartendem Vorgehen beobachtet worden.

Die Ergebnisse aus den weiteren Untersuchungen zeigen vergleichbare Ergebnisse für Patienten mit einem proliferativem infantilen Hämangion eines hohen Schweregrades (s. Abschnitt 4.3.2.3).

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen*

---

<sup>2</sup> MD = Mittelwertsdifferenz; Angaben in eckigen Klammern beschreiben das 95% Konfidenzintervall.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Für Hemangirol<sup>®</sup> wird ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung für die gesamte Zielpopulation beansprucht.

Tabelle 1-9: Einzelergebnisse aus denen sich der Zusatznutzen ableitet

Endpunkt	Effektschätzer (V00400SB201) 95 % KI [] p-Wert	Zusatznutzen	Beleglage
<b>Mortalität</b>			
Gesamtmortalität	keine Ereignisse	Kein Zusatznutzen	-
<b>Morbidität</b>			
Behandlungserfolg, definiert als „vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“	RR 16,61 [4,222; 65,34] p<0,0001	erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
Zeit bis zur vollständigen/	Hemangirol®:		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms	KM-Rate (W12): 41,2%  Plazebo: KM-Rate (W12): 8,3%		
Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms	Hemangirol®: KM-Rate (W5): 72,7%  Plazebo: KM-Rate (W5): 5,4%		
Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms	MD -0,151 cm [-0,518; 0,216] p = 0,4204		
Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms	MD -1,671 cm <sup>2</sup> [-2,629; -0,713] p = 0,0006		
Änderung der Farbe des Hämangioms	MD -7,315 dE*2000 [-9,982; -4,648] p < 0,0001		
Frühzeitiger Therapieabbruch (kumulativ bis Woche 20)	RR 0,180 [0,102; 0,316] p < 0,0001		
Frühzeitiger Abbruch der Behandlung wegen Unwirksamkeit der Behandlung	RR 0,152 [0,078; 0,294] p < 0,0001		
<b>Lebensqualität</b>			
keine Daten für Säuglinge erhoben		kein Zusatznutzen	-
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	RR 1,275 [1,086; 1,497] p = 0,003	kein Zusatznutzen	-
Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (SAE)	RR 1,089 [0,283; 4,186] p = 0,9011		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	RR 0,272 [0,071; 1,047] p = 0,0583		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Schlafstörungen	RR 3,812 [0,4813;30,19] p = 0,205	kein Zusatznutzen	-
Durchfall	RR 2,178 [0,4791;3,902] p = 0,3136		
Bronchitis	RR 1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587		
Hypotonie	RR 0,183 [0,008; 4,418] p = 0,2958		
Hypoglykämie	RR 1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587		
Bronchospasmen	RR 0,545 [0,035; 8,538] p = 0,6651		
Bradykardie	Es traten keine Ereignisse auf		

**Mortalität**

Im Bereich der Mortalität konnte für keine der Interventionen ein patientenrelevanter Vorteil oder ein größeres Risiko abgeleitet werden.

**Morbidität**

Der Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als „vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ entspricht klinisch einer Heilung. Hier zeigt Hemangiol® eine statistisch signifikante Überlegenheit mit einem relativen Risiko von über 16, d.h. die Chance, unter der Behandlung mit Hemangiol® geheilt zu werden, ist 16-fach höher als unter der Therapiealternative abwartendes Vorgehen.

Dieser Heilungseffekt korrespondiert mit statistisch signifikant selteneren frühzeitigen Therapieabbrüchen (bis Woche 20) sowie statistisch signifikant selteneren frühzeitigen Abbrüchen der Behandlung wegen Unwirksamkeit der Behandlung. Da das abwartende Vorgehen die einzige Therapiealternative ist, die – formal gesehen – als patientenindividuell ausgerichtete Behandlung in Frage kommt, resultiert aus der nachgewiesenen Heilung nach §

5 Absatz 7 Nr. 1 AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen für Hemangirol<sup>®</sup> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Lebensqualität**

Im Bereich der Lebensqualität konnte für keine der Gruppen ein patientenrelevanter Vorteil oder ein größeres Risiko abgeleitet werden.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Hinsichtlich der Endpunkte

- Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis
- Schlafstörungen
- Durchfall
- Bronchitis
- Hypoglykämie

wurde jeweils eine höhere Ereignisrate für Hemangirol<sup>®</sup> gegenüber abwartendem Vorgehen beobachtet. Diese unerwünschten Ereignisse sind bekannte Nebenwirkungen von Betablockern. Sie sind therapeutisch beherrschbar, reversibel beim Absetzen der Behandlung und im Vergleich zum Therapieeffekt von Hemangirol<sup>®</sup> von untergeordneter Bedeutung. Zudem muss die signifikant höhere Anzahl der unerwünschten Ereignisse im Hemangirol<sup>®</sup>-Arm unter Berücksichtigung der großen Anzahl der Behandlungsabbrüche (49,1% bereits in Woche 5) im Placeboarm betrachtet werden, sodass die Aussagen zu Ungunsten von Hemangirol<sup>®</sup> verzerrt sind.

Für keine der Interventionen konnte ein patientenrelevanter Vorteil oder ein größeres Risiko abgeleitet werden.

Insgesamt liefert die Studie V00400SB201 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Hemangirol<sup>®</sup> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Kinder mit lebens- oder funktionsbedrohendem oder ulzeriertem Hämangiom waren nach den Vorgaben der EMA aus ethischen Gründen von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Für Patienten mit proliferativem infantilem Hämangiom hohen Schweregrades zeigen die Ergebnisse aus den weiteren Untersuchungen vergleichbare Ergebnisse (s. Abschnitt 4.3.2.3.).

### **Besonderer Zusatznutzen durch die Zulassung als PUMA-Arzneimittel**

Eine sogenannte PUMA-Zulassung ist solchen Arzneimitteln vorbehalten, deren Wirkstoff schon zugelassen ist aber nicht mehr unter Patentschutz steht, und die speziell für die Anwendung bei Kindern entwickelt wurden. Als pädiatrisches Arzneimittel zeigt Hemangiol® folgende Vorteile:

- Zugelassene systemische Therapie in der Indikation proliferatives infantiles Hämangiom
- Spezifische pädiatrische Formulierung
- Anwenderfreundliche Applikationsform
- Nachweisliche Wirksamkeit in der Zulassungspopulation
- Gut dokumentiertes Sicherheitsprofil

### **Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens**

Aus den oben zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für Hemangiol® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell ausgerichteter Behandlung für die gesamte Zielpopulation.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Infantile Hämangiome sind gutartige vaskuläre Tumore des Säuglingsalters, welche durch Proliferation der Endothelzellen gekennzeichnet sind. Die Läsionen erscheinen rund 4 bis 6 Wochen nach der Geburt.

Die meisten infantilen Hämangiome durchlaufen drei Phasen:

- 1) anfängliches rasantes Wachstum (Proliferation)
- 2) Stabilisierung
- 3) Rückbildung in Mehrzahl der Fälle.

Die proliferative Phase tritt während der ersten 5 Monate ab Geburt auf. Die Stabilisierungsphase nach Beendigung des Wachstums ist von variabler Länge, gefolgt von der Rückbildungsphase, in der die Läsion schwächer in der Farbe, weicher und elastischer wird und an Volumen verliert und nicht mehr erneut zu wachsen beginnt.

Infantile Hämangiome können oberflächlich oder kavernös oder als Mischtyp aus beidem auftreten. Die mit ca. 55% am häufigsten vertretene Form sind die oberflächlichen Hämangiome. Hierbei handelt es sich um leuchtend rote Läsionen, oft Plaque-artig oder als abgerundete Knötchen, jeweils mit unebener Oberfläche. Tiefliegende, sogenannte kavernöse Hämangiome, sind zu rund 15% vertreten. Der Mischtyp macht ca. 30% der Läsionen aus.

Nur ein Teil aller infantilen Hämangiome bedarf einer aktiven Behandlung, um lebensbedrohliche Entwicklungen, funktionelle Risiken, schmerzhafte Ulzerationen oder Blutungen sowie permanente Narben und Entstellungen zu vermeiden.

Hemangiol<sup>®</sup> ist das erste Arzneimittel, das für die Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die einer systemischen Therapie bedürfen, zugelassen ist.

Die Behandlung wird bei Kindern im Alter von mindestens 5 Wochen bis maximal 5 Monaten begonnen. Da die Behandlungsdauer 6 Monate beträgt, ist eine Therapie mit Hemangiol<sup>®</sup> demnach in einem Alter von maximal 11 Monaten abgeschlossen. Somit entspricht die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielpopulation allen Kindern im Alter von 5 Wochen bis 11 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, die einer systemischen Therapie bedürfen.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Komplikationsträchtige infantile Hämangiome führen zu Funktionseinschränkungen, Ulzerationen oder dauerhaften Entstellungen und sind daher behandlungsbedürftig. Bei diesen Patienten ist das Therapieziel die Heilung, definiert als schnelle, dauerhafte und vollständige Rückbildung des Hämangioms. Diese geht mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und einer Verkürzung der Krankheitsdauer einher. Allerdings besteht bislang keine arzneimittelrechtlich zugelassene Behandlungsoption für diese Patienten. Dieser Bedarf wird nun durch Hemangiol<sup>®</sup> gedeckt.

Die Behandlung von Kindern mit Arzneimitteln, die eigentlich nur für Erwachsene zugelassen sind, stellt eine therapeutische Herausforderung dar. Angaben zu Dosis und Wirkung von Arzneimitteln lassen sich nicht ungeprüft auf Kinder übertragen. Zudem haben Kinder zusätzliche Anforderungen an Darreichungsformen und Hilfsstoffe. Hemangiol<sup>®</sup> 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. Die Applikation erfolgt durch eine kalibrierte Oralspritze. Hemangiol<sup>®</sup> wird während oder direkt nach der Mahlzeit verabreicht und kann direkt in den Mund des Kindes gegeben werden. Es kann mit in einer kleinen Menge Säuglingsmilch oder altersgerechtem Apfel- und/oder Orangensaft vermischt und in einer Babyflasche verabreicht werden.

Bei 60,4 % aller Patienten verschwand unter der Behandlung mit Hemangiol<sup>®</sup> das Hämangiom vollständig oder nahezu vollständig, im Unterschied zu 3,6 % mit abwartendem Vorgehen. Diese Patienten waren also geheilt.

Was die Sicherheit anbelangt, so beurteilt das CHMP das Sicherheitsprofil von Hemangiol<sup>®</sup> für akzeptabel. Die identifizierten Risiken entsprechen denen, die in Bezug auf Propranolol bereits bekannt sind, und können angemessen kontrolliert werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern	1.670 - 7.008
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern	Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, bei denen eine systemische Therapie erforderlich ist	erheblich	1.670 - 7.008 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern	3632,17 € - 4137,96 €	6.065.724 € - 28.998.824 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
6.065.724 € - 28.998.824 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern	Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, bei denen eine systemische Therapie erforderlich ist	3632,17 € - 4137,96 €	6.065.724 € - 28.998.824 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
6.065.724 € - 28.998.824 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die Therapiealternativen – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern	Dexamethason (z. B. InfectoDexaKrupp <sup>®</sup> 2 mg/5 ml-Saft)	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert (Leitlinien-gemäß im <i>Off-Label-Use</i> )	113,68 € - 394,95 €	189.839 € - 2.767.782 €
A	wie oben	Interferon-alfa (z. B. Roferon <sup>®</sup> -A 3 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung)	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert (Leitlinien-gemäß im <i>Off-Label-Use</i> )	3.718,69 € - 4.873,28 €	6.210.216 € - 34.151.946 €
A	wie oben	Vincristin (z. B. Vincristin Liquid, L <sup>®</sup> oder CELLCRISTIN 2 mg Injektionslösung)	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert (Leitlinien-gemäß im <i>Off-Label-Use</i> )	3.888,78 € - 4.068,95 €	6.494.263 € - 28.515.202 €
A	wie oben	Cyclophosphamid (z. B. Endoxan <sup>®</sup> )	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert (Leitlinien-gemäß im <i>Off-Label-Use</i> )	156,21 €	260.871 € - 1.094.720 €
A	wie oben	Abwartendes Vorgehen	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	350,04 €	584.567 € - 2.453.080 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung	Kurzbezeichnung				
A	wie oben	Laser-Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	887,00 € - 1.108,75 €	1.481.290 € - 7.770.120 €
A	wie oben	Kryo-Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	39,21 € - 52,28 €	65.481 € - 366.378 €
A	wie oben	Operative Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	1954,07 €	3.263.297 € - 13.694.123 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation und dem EPAR von Hemangiol<sup>®</sup> entnommen.

Die Behandlung mit Hemangiol<sup>®</sup> sollte von Ärzten, die über Erfahrung in Diagnose, Behandlung und Management des infantilen Hämangioms verfügen, in einem kontrollierten klinischen Umfeld mit angemessenen Einrichtungen zur Handhabung von Nebenwirkungen, einschließlich solcher, die Notfallmaßnahmen erfordern, initiiert werden.

Die therapeutische Dosis beträgt 3 mg/kg KG/Tag, die in 2 separaten Dosen zu 1,5 mg/kg KG einmal morgens und einmal am späten Nachmittag zu verabreichen ist. Während der Aufdosierung muss jede Dosiserhöhung unter den gleichen Bedingungen wie die Gabe der Anfangsdosis von einem Arzt angeleitet und überwacht werden. Nach der Aufdosierung wird der Arzt die Dosis entsprechend den Gewichtsveränderungen beim Kind neu anpassen.

Die klinische Überwachung des Gesundheitszustands des Kindes sowie eine Neuanpassung der Dosis muss mindestens einmal pro Monat durchgeführt werden.

Hemangiol<sup>®</sup> ist über einen Zeitraum von 6 Monaten anzuwenden.

Bei der Minderheit der Patienten, die nach Absetzen der Behandlung ein Rezidiv der Symptome zeigen, kann die Behandlung unter denselben Bedingungen erneut begonnen und ein zufriedenstellendes Ansprechen erzielt werden.

Hemangiol<sup>®</sup> darf nicht bei Kindern unter 5 Wochen angewendet werden, da bei dieser Patientengruppe keine Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen. Aus demselben Grund ist eine Erstbehandlung von Kindern über 5 Monaten nicht zu empfehlen.

Da keine Daten vorliegen, ist die Verabreichung des Arzneimittels an Säuglinge mit eingeschränkter Leber- und- Nierenfunktion nicht empfohlen.

Um dem Risiko einer Hypoglykämie vorzubeugen, ist Hemangiol<sup>®</sup> während oder unmittelbar nach einer Nahrungsaufnahme anzuwenden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um das Risiko einer Hypoglykämie auszuschließen, müssen Hemangiol<sup>®</sup> und die Nahrung von derselben Person gegeben werden. Wenn verschiedene Personen einbezogen sind, ist eine gute Kommunikation unabdingbar, um die Sicherheit des Kindes zu gewährleisten.

Vor Beginn der Therapie mit Propranolol müssen die mit der Anwendung dieses Wirkstoffs verbundenen Risiken abgeklärt werden. Die Anamnese muss ausgewertet werden und es muss eine vollständige klinische Untersuchung erfolgen, einschließlich Messung der Herzfrequenz sowie Abhören von Herz und Lunge.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen sind erforderlich bei

- Kardiovaskulären Erkrankungen
- Hypoglykämie
- Erkrankungen der Atemwege
- Herzinsuffizienz
- PHACE-Syndrom
- Frauen, die selber mit Propranolol behandelt werden und ihr Kind stillen
- Leber- oder Nierenversagen
- Überempfindlichkeit
- Vollnarkose
- Hyperkaliämie
- Psoriasis

Bekannte Arzneimittelwechselwirkungen mit Propranolol:

- Bradykardie-induzierende Calciumkanalblocker (Diltiazem, Verapamil, Bepridil)
- Kardiovaskuläre Arzneimittel (Antiarrhythmika, Digitalisglykoside, Dihydropyridine)
- Blutdrucksenkende Mittel (ACE-Hemmer, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Alpha-Blocker, gleich welcher Indikation, zentral wirksame blutdrucksenkende Mittel, Reserpin usw.)
- Nicht-kardiovaskuläre Arzneimittel (Kortikosteroide, nicht-steroidale Antirheumatika, orthostatische Hypotonie-induzierende Arzneimittel, Enzyminduktoren, hypoglykämische Wirkstoffe, lipidsenkende Arzneimittel, Inhalationsnarkotika)

Der EPAR von Hemangiol<sup>®</sup> enthält keinen Anhang IV.

Der EU-Risk-Management-Plan enthält Details zu den vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung.