

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Propranolol (HEMANGIOL®)

Pierre Fabre Dermatologie

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zu-
gelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Residuelle Läsionen bei Hämangiomen	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Potentielle Wirkmechanismen von Propranolol in der Indikation infantiles Hämangiom	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
Ca	Calcium
cw-Nd:YAG	Continuous-Wave Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat
DANN	Desoxyribonukleinsäure
FPD	Flashlamp-Pulsed Dye
HIF	Hypoxia Inducible Factor
IPL	Intense-Pulsed-Light
PIP	Paediatric Investigation Plan
PUMA	Paediatric Use Marketing Authorisation
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
S2k	konsensbasierte Leitlinie der Stufe 2
SmPC	Summary of Product Characteristics
SPC	Supplementary Protection Certificate
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Propranolol
Handelsname:	Hemangiol®
ATC-Code:	C07AA05

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10333889	EU/1/14/919/001	3,75 mg/ml	120 ml in einer Braunglasflasche, der eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit Skalierungen für Milligramm Propranolol beigelegt ist

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei infantilen Hämangiomen handelt es sich um gutartige vaskuläre Tumoren der sehr frühen Kindheit, welche durch Proliferation der Endothelzellen gekennzeichnet sind. Sie sind die häufigsten Weichteiltumoren der Kindheit, welche bei 8% bis 12% aller Säuglinge auftreten [1-3]. Die Läsionen sind in der Regel bei der Geburt nicht nachweisbar, sondern erscheinen in den ersten 4 bis 6 Lebenswochen. Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung von infantilen Hämangiomen sind: weibliches Geschlecht (weiblich zu männlich im Verhältnis 3–5:1), niedriges Gewicht bei der Geburt (insbesondere <1500 g) und Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften [3-5]. Alle infantilen Hämangiome durchlaufen eine charakteristische Entwicklung, die drei Phasen umfasst:

1. anfängliches rasantes Wachstum (Proliferation);
2. Stabilisierung und
3. Involution, mit Folgeerscheinungen in der Mehrzahl der Fälle [6].

Die proliferative Phase tritt während des ersten Lebensjahres mit dem stärksten Wachstum während der ersten 5 Lebensmonate auf [7]. Die Stabilisierungsphase nach Beendigung des Wachstums ist von variabler Länge. Anschließend folgt die Rückbildungsphase, in der die Läsion schwächer in der Farbe, weicher und elastischer wird und an Volumen verliert. Diese verläuft je nach Größe und Lokalisation unterschiedlich schnell und ist meistens bis zum 9. Lebensjahr abgeschlossen [3].

Während die meisten infantilen Hämangiome einen unkomplizierten klinischen Verlauf nehmen, sind einige mit Komplikationen verbunden, die aufgrund respiratorischer Insuffizienz bei infantilen Hämangiomen der Atemwege oder kongestiver Herzinsuffizienz bei infantilen Hämangiomen der Leber lebensbedrohlich werden können. Auch funktionseinschränkende Verläufe wie Anisometropie, Astigmatismus und Amblyopie bei periokulärem infantilem Hämangiom sowie Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme bei infantilen Hämangiomen

an der Lippe können auftreten. Viele infantile Hämangiome sind bei Nicht-Behandlung mit Spätfolgen wie bleibenden Narben oder Entstellungen verbunden, einschließlich potentieller psychologischer Morbidität zunächst bei den Eltern und später bei den betroffenen Kindern [8]. Zu den moderaten Folgeerkrankungen eines infantilen Hämangioms gehören Teleangiektasien, atrophische Narben oder gelbliche Verfärbung der Haut. Schwerere Folgen sind überschüssige Haut mit zugrundeliegendem fibroadipösen Gewebe, Zerstörung des unterliegenden Knorpels oder umfangreiche Narbenbildung (Tabelle 2-3). Eine aktuelle retrospektive Studie ergab, dass Restläsionen in 69% der unbehandelten Fälle auftraten; unbehandelte Infektionen, Ulzerationen oder Blutungen führten in 97% der Fälle zu einer zurückbleibenden Narbe [6]. Durch eine frühzeitige Behandlung bereits während der Proliferationsphase können solche Folgeerscheinungen und die Entstehung klinisch relevanter Symptome proaktiv verhindert werden.

Tabelle 2-3: Residuelle Läsionen bei Hämangiomen

Residuelle Läsionen	Frequenz in %
Teleangiektasie	40,2
überschüssige Haut mit zugrundeliegendem fibroadipösen Gewebe	30,4
Atrophische Narben	25,5
Hautüberschuss	16,7
Erythema	14,7
Hyperpigmentierung	14,7
Ausbeulung	9,8
Hypopigmentierung	3,9

Aufgrund der Heterogenität infantiler Hämangiome sollte die Entscheidung für eine Therapie individuell getroffen und therapeutische Risiken gegen möglichen Nutzen abgewogen werden. Die derzeitige Evidenz zeigt an, dass bei systemischer Therapiebedürftigkeit optimalerweise während der Proliferationsphase mit der Behandlung begonnen werden sollte. Die wichtigsten Ziele bei der Behandlung eines infantilen Hämangioms sind die Bedrohung für das Leben oder der Funktionalität zu verhindern oder rückgängig zu machen. Zudem sollen eine dauerhafte Entstellung durch zurückbleibende Hautveränderungen nach Rückbildung verhindert und psychosoziale Belastungen resultierend aus infantilen Hämangiomen bei Patient und Familie minimiert werden [1, 3, 9, 10].

Die erste Beobachtung, dass Propranolol die Wachstumsphase eines proliferierenden infantilen Hämangioms inhibiert, wurde bei einem 4 Monate alten Säugling mit einem nasalen infantilen Hämangiom und vergrößernder Läsion gemacht, dessen Behandlung mit einem Kortikosteroid ohne Erfolg blieb. Da der Säugling eine obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie entwickelte, wurde eine Therapie mit Propranolol eingeleitet, unter der gleichzeitig eine rasche Verbesserung des infantilen Hämangioms beobachtet wurde [11]. Diese erste Beobach-

tung, beschrieben in einem Artikel von Léauté-Labrèze 2008 mit einer Gesamtzahl von 11 Fällen, wurde nach der Analyse von weiteren 21 Patienten mit infantilem Hämangiom, welche in einer prospektiven Studie mit Propranolol behandelt wurden, bestätigt [12].

Bei Propranololhydrochlorid (Propranolol) handelt es sich um einen lipophilen nicht-kardioselektiven Betarezeptorenblocker mit membranstabilisierender Wirkung ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität. Aufgrund der Nicht-Selektivität hemmt Propranolol sowohl die Beta-1- als auch die Beta-2-Rezeptoren. In Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus senkt Propranolol die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität [13]. An peripheren Blutgefäßen erhöht Propranolol durch die Beta-antagonistische Wirkung den Tonus der Gefäßmuskulatur [14]. Die pharmakologischen Eigenschaften von Propranolol sind aufgrund seines klinischen Einsatzes als Beta-Blocker seit den 1960er Jahren sehr gut charakterisiert. Für Kinder wurden bereits spezifische Dosierungsempfehlungen entwickelt und die klinische Anwendung von Propranolol ist bei Kindern bei verschiedenen Pathologien wie Bluthochdruck, Arrhythmien, hypertropher Kardiomyopathie und Hyperthyreose vollständig akzeptiert [15, 16]. Im Vereinigten Königreich ist bereits eine Propranolol-Lösung zur oralen Aufnahme (Syprol®) für die Anwendung bei Kindern zur Behandlung von bspw. Herzrhythmusstörungen, Hyperthyreose und Migräne registriert [17]. Eine orale Lösung ist auch in den USA erhältlich, diese ist aber ausschließlich bei Erwachsenen indiziert [18].

Der genaue Wirkmechanismus von Propranolol in der Indikation infantiles Hämangiom ist noch nicht abschließend geklärt. In der Literatur beschriebene mögliche Wirkmechanismen von Propranolol beim proliferativen infantilen Hämangiom könnten mehrere, in engem Zusammenhang stehende Mechanismen umfassen:

- „Eine lokale hämodynamische Wirkung (Vasokonstriktion als klassische Folge der beta-adrenergen Blockade und dadurch eine verminderte Durchblutung des infantilen Hämangioms).
- Eine antiangiogenetische Wirkung von Propranolol, gekennzeichnet durch eine Abnahme der Proliferation von vaskulären Endothelzellen, eine Reduktion der Neovaskularisation und der Bildung von Gefäßröhren sowie eine verminderte Sekretion von Matrix-Metalloproteinase 9, welche für die Migration von Endothelzellen entscheidend ist.
- Es wurde eine apoptoseauslösende Wirkung von Propranolol auf die Kapillarendothelzellen vorgeschlagen. Neben dieser Wirkung werden Beta-2-Adrenorezeptoren auf Kapillarendothelzellen exprimiert und ihre Aktivierung fördert die VEGF- und bFGF-Signalwege und die resultierende Pro-Angiogenese/Proliferation. Die Blockade dieser Rezeptoren durch Propranolol kann die Proliferation der Kapillarendothelzellen hemmen“ [19].

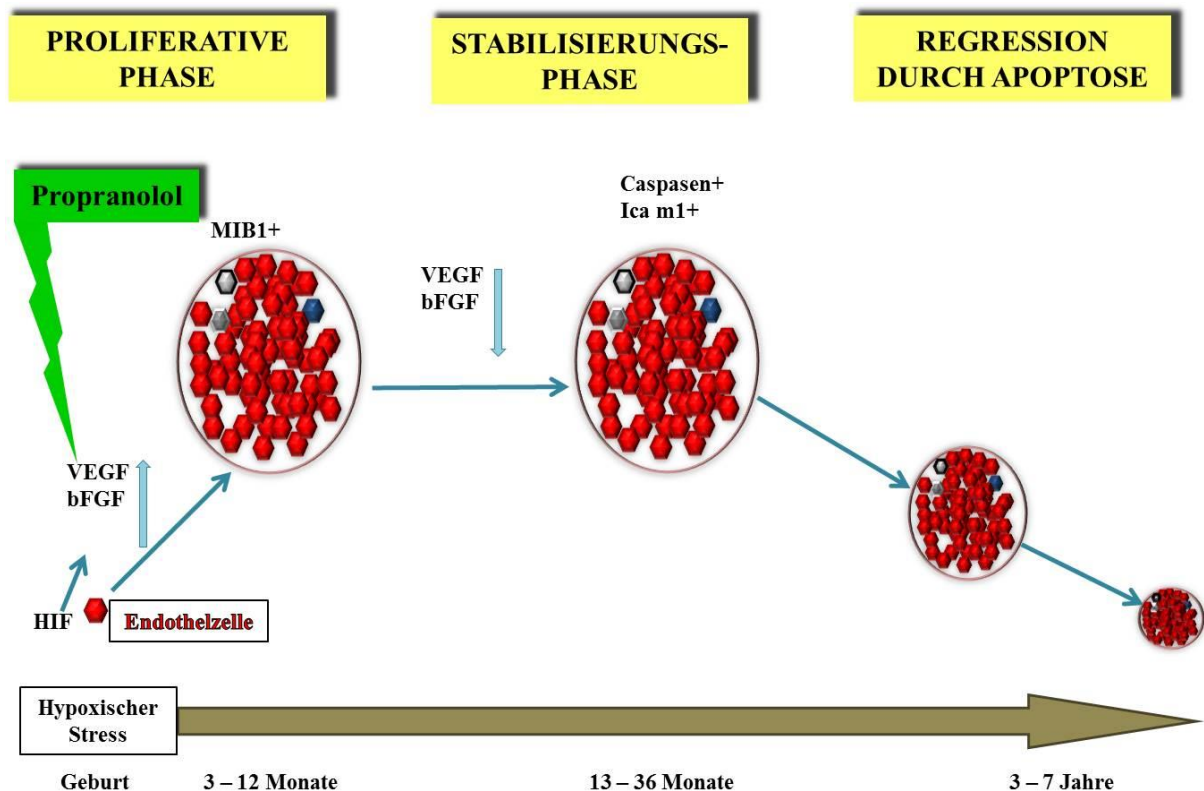


Abbildung 2-1: Potentielle Wirkmechanismen von Propranolol in der Indikation infantiles Hämangiom

Quelle: Eigene Darstellung, adaptiert nach Léauté-Labrèze et al. 2008 [20]

bFGF: Basic Fibroblast Growth Factor; HIF: Hypoxia Inducible Factor; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Seit der Erstbeschreibung durch Léauté-Labrèze im Jahr 2008 [11] hat die „Off-Label“-Anwendung von oralem Propranolol zur Behandlung von infantilen Hämangiomen in Deutschland deutlich zugenommen. In den letzten Jahren wurde Propranolol als systemisches Therapeutikum von der Mehrheit der behandelnden Ärzte aufgrund seiner stärkeren Wirksamkeit und des besseren Sicherheitsprofils im Vergleich zu Kortikosteroiden [21, 22] als neue Standardtherapie in Betracht gezogen und hat zudem bereits als Therapieempfehlung Einzug in die relevante deutsche S2k-Leitlinie zur Behandlung von infantilen Hämangiomen erhalten [3].

Die derzeitige „Off-Label“-Verwendung von Propranolol bei infantilen Hämangiomen setzt voraus, dass der Apotheker aus verfügbarem Propranolol in Pulverform eine Lösung herstellt. Dieses geht allerdings mit beträchtlichen Risikofaktoren wie einer inakkuraten Dosierung, veränderter Bioverfügbarkeit, einer fehlerhaften Medikation oder Verunreinigungen einher [23, 24]. Zudem existieren für Rezepturen keine systematisch erhobenen Stabilitätsdaten. Die rasante Zunahme der „Off-Label“-Verwendung von Propranolol unterstreicht die Notwendigkeit einer zugelassenen handelsüblichen Formulierung des Wirkstoffs, speziell für die Therapie von Säuglingen mit infantilem Hämangiom. Als Reaktion auf die positiven Ergebnisse bei

der Behandlung infantiler Hämangiome mit Propranolol und dem steigenden Bedarf entwickelte Pierre Fabre in Kooperation mit den Erstbeschreibern der Therapie eine Lösung (V0400SB), die speziell für Kinder (1-5 Monate alt zu Behandlungsbeginn) nach den neuesten Richtlinien für die pädiatrische Medikation entworfen wurde [25]. Gemäß den Richtlinien enthält diese Lösung weder Zucker, Konservierungsstoffe oder Alkohol, sondern lediglich Wasser, Aromen und den ausgewählten Süßstoff Saccharin-Natrium zur Vermeidung der Verwendung von Saccharose, Fructose, Sorbit, Xylit sowie Aspartam und hält dadurch die Sicherheits-Richtlinien ein.

Hemangiol® stellt ein „*Paediatric Use Marketing Authorisation*“ (PUMA)-Arzneimittel gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 dar. Dabei handelt es sich um eine spezielle Zulassung für Arzneimittel, welche ausschließlich innerhalb der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe in Form einer, falls erforderlich, altersgerechten Darreichung zum Einsatz kommen. Diese Form der Zulassung wurde geschaffen, um eine Entwicklung pädiatrischer Arzneimittel aus bereits zugelassenen und nicht mehr durch ein „*Supplementary Protection Certificate*“ (SPC) oder ein Patent geschützten Wirkstoffen zu fördern [26]. Eckpunkte zu PUMA sind im Folgenden kurz zusammengefasst:

- Das Arzneimittel ist ausschließlich für den Einsatz in der pädiatrischen Population bestimmt
- Das zentralisierte Verfahren ist für alle PUMA-Anwendungen verfügbar
- Die Bewerbungsunterlagen müssen notwendige Dokumente beinhalten, um die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zu gewährleisten, einschließlich aller Daten die benötigt werden, um eine angemessene Darreichungsform oder Art der Produkt-Verabreichung in Übereinstimmung mit einem „*Paediatric Investigation Plan*“ (PIP) zu begründen.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Hemangiol® wurde mit folgender Indikation zugelassen:

“HEMANGIOL ist zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt:

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

Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen (siehe Abschnitt 4.2)” [27].

Damit ist es das erste Arzneimittel, das zulassungsgerecht als systemische Therapie des infantilen Hämangioms eingesetzt werden kann. Alle weiteren nun folgenden Wirkstoffe sind entweder nur für einen Teilbereich der Indikation zugelassen (Kortikosteroide) oder werden in Leitlinien trotz fehlender Zulassung für die Behandlung infantiler Hämangiome als ultima ratio empfohlen (Zytostatika und Interferon-alfa). Ergänzend erfolgt eine Auflistung aller nicht-medikamentösen Behandlungen (abwartendes Vorgehen, Laser-, Kryo- und operative Therapie), welche in der Indikation infantiles Hämangiom gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie angewandt werden [3].

2.1.1.1 Abwartendes Vorgehen

Bei unkomplizierten infantilen Hämangiomen in unproblematischer Lokalisation (Stamm, Extremitäten) ist eine Kontrolle und Überwachung ausreichend. Gleiches gilt für Hämangiome in der Stillstands- oder Regressionsphase [3]. Im natürlichen Verlauf verschwindet der Großteil infantiler Hämangiome von allein, daher ist der initiale Ansatz des abwartenden Vorgehens eine im Behandlungsalltag sehr stark vertretene Herangehensweise [28]. Das abwartende Vorgehen ermöglicht die detaillierte Differenzierung zwischen infantilen Hämangiomen und anderen Läsionen und eine Entscheidungsfindung darüber, welche Hämangiome sich zu funktionellen und welche sich zu ästhetisch beeinträchtigenden Deformierungen entwickeln. Allerdings sollte das abwartende Vorgehen stets mit engmaschigen ärztlichen Kontrollen einhergehen, um Komplikationen und einen problematischen Verlauf frühzeitig erkennen und behandeln zu können [29].

2.1.1.2 Systemische Therapieverfahren

2.1.1.2.1 Kortikosteroide

Die systemische Anwendung von Kortikosteroiden war bislang der erste Therapieansatz bei behandlungsbedürftigen infantilen Hämangiomen, obwohl ihre Wirkweise in dieser Indikation noch nicht geklärt ist [30, 31]. Bewährt hat sich der Einsatz von Prednisolon, welches zwar eine Zulassung für das Anwendungsgebiet „schnell und verdrängend wachsendes kavernöses Hämangiom“ besitzt, damit aber nur einen Teilbereich der proliferativen infantilen Hämangiome abdeckt [32].

„Prednisolon ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie. Prednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems“ [32].

Eine hochdosierte steroidale Therapie führt dazu, dass das Wachstum des infantilen Hämangioms durch Stabilisierung, Regression oder einer möglichen Aufweichung der Läsion angehalten wird [33]. Die Ansprechrate liegt abhängig von der Dosis bei 65-85% und die Therapie ist über 2 Wochen mit anschließender langsamer Dosisreduktion über mehrere Wochen erforderlich. Erfolgt eine zu rasche Dosisreduktion, so ist erneutes Wachstum (*Rebound*) möglich.

Zudem ist abhängig von den Therapiedauer eine reversible Wachstumsverzögerung des Säuglings zu beobachten [3, 34, 35]. Das Risiko von Immunsuppression, sekundärer Katarakt, Hypertension, Hyperglykämie und gastrointestinalen Problemen ist zu bedenken. Zudem bedarf eine solche systemische Therapie der Zusammenarbeit mit einem Pädiater.

2.1.1.2.2 Interferon-alfa

Interferon-alfa ist in Deutschland nicht für die Behandlung von infantilen Hämangiomen zugelassen. Trotzdem wird es als eine Therapiemöglichkeit in der Literatur beschrieben, sollten bei schnellwachsenden, lebensbedrohlichen Hämangiomen andere Therapieoptionen nicht mehr in Frage kommen [1, 9, 10, 36, 37]. Eine der Eigenschaften von Interferon-alfa liegt darin, das Zellwachstum von Endothelzellen zu inhibieren. Die genaue Wirkung in der Indikation infantiles Hämangiom ist allerdings nicht bekannt. Der generelle Wirkmechanismus gemäß Fachinformation wird im Folgenden dargestellt.

„Nachgewiesenermaßen besitzt Interferon alfa-2a viele der Eigenschaften der sogenannten natürlichen Human-alfa-Interferone. [...] Der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirkung von Interferon alfa-2a ist noch nicht vollständig bekannt. Es wird jedoch von einigen Veränderungen in menschlichen Tumorzellen unter der Therapie mit Interferon alfa-2a berichtet. [Auslassung durch den Verfasser] Es konnte gezeigt werden, dass Interferon alfa-2a *in vitro* eine antiproliferative Wirkung gegen eine Vielzahl menschlicher Tumoren ausübt und das Wachstum einiger in Nacktmäuse transplantierte menschlicher Tumoren hemmt. [Auslassung durch den Verfasser] Das Ausmaß der antiproliferativen Aktivität ist unterschiedlich stark ausgeprägt“ [38].

Gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“ wird aufgrund der zum Teil schweren Nebenwirkungen (Irritabilität, Neutropenie, erhöhte Leberwerte, spastische Diplegie in 25-30% der Fälle) von der Therapie mit Interferon-alfa abgeraten. Sollte sie trotzdem zu Einsatz kommen – sofern indiziert – sollte sie nie als Monotherapie, sondern in Kombination mit systemischen Steroiden eingesetzt werden [3].

2.1.1.2.3 Zytostatika

Zytostatika besitzen keine Zulassung für die Behandlung infantiler Hämangiome. Bestehen allerdings Kontraindikationen für die Behandlung mit konventionellen Therapeutika, liegen lebensbedrohliche Hämangiome vor oder ist der Verlauf des infantilen Hämangioms trotz Kortison-Therapie unbeeinflusst und foudroyant, werden Zytostatika (Vincristin und Cyclophosphamid) auch ohne gesicherte Erkenntnisse als ultima ratio empfohlen [3, 10, 29, 39, 40].

„Vincristinsulfat ist ein Salz des Alkaloids Vincristin, das aus dem Immergrün *Vinca rosea* L. gewonnen wird. Vinca-Alkaloide sind klassische „Spindelgifte“. Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung während der Metaphase, indem sie sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindern als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induzieren. Vinca-Alkaloide greifen mehrfach in diesen Prozess ein:

- durch Bindung an eine bestimmten Bindungsstelle des Tubulins und Bildung eines Tubulin-Alkaloid-Komplexes
- durch Bindung an eine hochaffine Bindungsstelle des Tubulins, das bereits in einen Mikrotubulus inkorporiert ist, und Hemmung der weiteren Anlagerung von Tubulin an den existierenden Mikrotubulus
- durch Bindung an eine schwach affine Bindungsstelle der Mikrotubuluswand, wodurch eine Trennung der Protofilamente verursacht wird.

Vincristin kann auch auf andere zelluläre Systeme einwirken, z. B. die RNA- und DNA-Synthese, zyklische Adenosin-Monophosphate, Lipidbiosynthese und Calmodulin-abhängige Ca^{2+} -Transport- Adenosin-Triphosphatase“ [41].

„Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. [Auslassung durch den Verfasser] Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNA. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNA-Stränge bzw. DNA-Proteinvernetzungen („Cross-Links“). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert“ [42].

2.1.1.3 Nicht-medikamentöse Therapieverfahren

Die hier dargestellten nicht-medikamentösen Therapieverfahren entsprechen den Vorgaben der aktuellen S2k-Leitlinie und sind dem folgend auch bei Kleinkindern und Säuglingen anzuwenden [3].

2.1.1.3.1 Laser-Therapie

Zurzeit werden zwei Varianten der Laser-Therapie zur Behandlung infantiler Hämangiome eingesetzt, der *Flashlamp-Pulsed Dye* (FPD-) bzw. *Intense-Pulsed-Light* (IPL) Laser und der cw-Nd:YAG-Laser.

Der Einsatz der FPD- oder IPL-Therapie ist in der Regel bei planen Läsionen indiziert. Diese Therapie beruht auf der selektiven Zerstörung von Blutgefäßen im Hämangiom, indem die angewandte Wellenlänge des Lasers der des Lichtes entspricht, die vom Hämoglobin in den Blutgefäßen absorbiert wird und somit eine selektive Photothermolyse der intrakutanen Gefäße bewirkt [43]. Dieser hohen Spezifität steht allerdings eine sehr geringe Eindringtiefe entgegen. Eine Lokal- oder Allgemeinanästhesie ist je nach Ausdehnung des Befundes und Dauer des Eingriffs anzuwenden. Die Behandlung geht in der Regel mit einer Koagulation der Blutgefäße und einer daraus resultierenden Blauschwarzfärbung einher, diese verschwindet aber innerhalb von 14 Tagen, eine Narbenbildung tritt in <1% der Fälle auf [3].

Der cw-Nd:YAG-Laser wird nur wenig von Wasser absorbiert und hat daher trotz des hohen Wassergehaltes biologischer Gewebe eine relativ hohe Eindringtiefe. Er ist perkutan unter

Eiskühlung und in Sonderfällen intraläsional über Quarzfasern einsetzbar. Letzteres bedarf allerdings einer Allgemeinnarkose [3].

2.1.1.3.2 Kryo-Therapie

Bei der Kryo-Therapie handelt es sich um ein physikalisches Behandlungsverfahren, bei dem mit flüssigem Stickstoff Epithelzellen zerstört werden. Die zellulären Schäden während des Einfrierprozesses gehen mit direkter intra- und extrazellulärer Kristallbildung und einer daraus resultierenden Zerstörung der Zellmembran einher. Im Auftauprozess wandert die extrazelluläre Flüssigkeit zurück in den intrazellulären Raum, wodurch die Zellen platzen. Das Hämangiom bildet sich während des Reparaturvorgangs der behandelten Stelle zurück [9]. Die Kryo-Therapie ist sowohl bei -30°C (elektrisch erzeugt) als auch bei -196°C möglich, letzteres durch die Verwendung flüssigen Stickstoffs. Sie ist für die Behandlung von kleinen, planen Hämangiomen mit einer Fläche von max. 1 cm Durchmesser etabliert, die Applikation erfolgt mit einer Eindringtiefe von 2 mm bis max. 4 mm und pro Areal über 10-15 Sekunden (elektrisch) bzw. 5-10 Sekunden (Stickstoff). Eine Analgesie der zu behandelnden Hautareale kann oberflächlich mit einer EMLA[®]-Creme erfolgen, ist aber in der Regel aufgrund des analgetischen Effekts der Kühlung nicht erforderlich. Mögliche Nebenwirkungen sind Hypopigmentierungen (10-15%) sowie Blasen- und Krustenbildungen. Lange Einwirkzeiten können zudem Nekrosen und Narben induzieren [3].

2.1.1.3.3 Operative Therapie

Die operative Therapie stellt mit wenigen Ausnahmen keine primäre Therapie infantiler Hämangiome dar und ist nur bei Versagen systemischer Verfahren und bei Auftreten von Ulzerationen, Blutungen oder akut drohendem Funktionsverlust (Hämangiome im Bereich des Auges oder des Atmungssystems) indiziert. Ein weiteres Einsatzgebiet operativer Eingriffe stellen kosmetische Korrekturen nach der Regressionsphase der infantilen Hämangiome dar, bei denen größere lose Hautareale zurückgeblieben sind [31]. Die primäre Exzision infantiler Hämangiome wird auf Grund der hohen Spontanremissionsrate und der Erfolge einer frühzeitigen Laser- oder Kryo-Therapie nur noch in Einzelfällen in Betracht gezogen [3].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
HEMANGIOL ist zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt: • Lebens-oder funktionsbedrohendes Hämangiom • Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/ oder nicht auf einfache Wundpfleßmaßnahmen anspricht • Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen (siehe Abschnitt 4.2^b) [19]	nein	23.04.2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: „4.2 Dosierung und Art der Anwendung... Besondere Patientengruppen 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.... “			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben der Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation des Arzneimittels Hemangiol® (Stand April 2014) [27] entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 neuen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurde die Fachinformation von Hemangiol® als Informationsquelle genutzt [19]. Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Propranolol in der Indikation infantiles Hämangiom wurde eine Handsuche in der Datenbank Medline durchgeführt.

Die Identifikation in Deutschland zugelassener Wirkstoffe zur Therapie infantiler Hämangiome erfolgte anhand der AMIS-Datenbank. Anhand einer Leitlinienrecherche wurden weitere in Deutschland angewandte Arzneimittel und nicht-medikamentöse Verfahren zur Behandlung infantiler Hämangiome identifiziert. Die Recherche nach Leitlinien wurde in der Leitliniendatenbank der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) durchgeführt. Dort wurde eine relevante S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie identifiziert [3]. Angaben zu den jeweiligen Wirkmechanismen stammen aus dieser aktuellen S2k-Leitlinie und ergänzender Fachliteratur [9, 28-31, 33, 43]. Für die Darstellung der Wirkmechanismen von Prednisolon und der *Off-Label* eingesetzten Wirkstoffe Interferon-alfa, Vincristin und Cyclophosphamid (Endoxan) wurden zusätzlich die entsprechenden Fachinformationen herangezogen [32, 38, 41, 42].

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB (1997): Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. Journal of the American Academy of Dermatology; 37(4):631-7.
2. Kilcline C, Frieden IJ (2008): Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. Pediatric dermatology; 25(2):168-73.
3. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (2012): Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter.
4. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. (2006): Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. Pediatrics; 118(3):882-7.
5. Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ, Hemangioma Investigator Group (2008): Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. The Journal of pediatrics; 153(5):712-5, 5 e1.
6. Bauland CG, Luening TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PH (2011): Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. Plastic and reconstructive surgery; 127(4):1643-8.
7. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. (2008): Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. Pediatrics; 122(2):360-7.
8. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. (2005): Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. Pediatric dermatology; 22(5):383-406.
9. Zheng JW, Zhang L, Zhou Q, Mai HM, Wang YA, Fan XD, et al. (2013): A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck. International Journal of Clinical and Experimental Medicine; 6(10):851-60.
10. Zheng JW, Zhou Q, Yang XJ, Wang YA, Fan XD, Zhou GY, et al. (2010): Treatment guideline for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. Head & neck; 32(8):1088-98.
11. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A (2008): Propranolol for severe hemangiomas of infancy. The New England journal of medicine; 358(24):2649-51.
12. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. (2009): Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. Pediatrics; 124(3):e423-31.
13. ratiopharm GmbH (2008): Propa-ratiopharm® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2008 [Zugriff: 18.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Haen E, Kurz M (2001): Beta-Adrenorezeptorenblocker (Beta-Blocker). In: Arzneimittelneben- und wechselwirkungen. Stuttgart; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Ammon H.P.T (Hrsg.).
15. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. (2009): Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. Journal of hypertension; 27(9):1719-42.
16. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (2012): Primäre Kardiomyopathien. [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.kinderkardiologie.org/Leitlinien/18%20LL%20Primaere%20Kardiomyopathien.pdf>.

17. Rosemont Pharmaceuticals Limited (2013): Summary of Product Characteristics: Syprol Oral Solution 5mg/5ml; Fachinformation. Stand: Oktober 2013 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>].
18. Roxane Laboratories (2012): Propranolol Hydrochloride Oral Solution; Fachinformation. Stand: Januar 2012 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>].
19. Pierre Fabre Dermatologie (2014): Hemangiol® 3,75 mg/ml - Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
20. Leaute-Labreze C, Taieb A (2008): [Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences]. (Efficacite des betabloquants dans les hemangiomes capillaires infantiles : signification physiopathologique et consequences therapeutiques.). Annales de dermatologie et de venerologie; 135(12):860-2.
21. Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al. (2011): Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. Archives of dermatology; 147(12):1371-6.
22. Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondrejchak S, Powell J (2011): Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. Pediatric dermatology; 28(6):649-54.
23. Nunn A, Shah U, Ford J (2011): Giving propranolol tablets to infants with hemangiomas. Journal of paediatrics and child health; 47(12):927.
24. Food and Drug Administration (FDA) (2012): Consumer Health Information - The Special Risks of Pharmacy Compounding. [Zugriff: 18.02.2014]. URL: <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm107836.htm>.
25. European Medicines Agency (EMA) (2005): Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005). [Zugriff: 18.02.2014]. URL: www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003785.
26. European Medicines Agency (EMA) (2011): Questions and answers on the paediatric use marketing authorisation (PUMA). [Zugriff: 17.06.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500112071.
27. Pierre Fabre Dermatologie (2014): HEMANGIOL 3,75 mg/mL, Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 01.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall Fiona J (2012): Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. Cochrane Database of Systematic Reviews; (4)
29. Hartzell LD, Buckmiller LM (2012): Current management of infantile hemangiomas and their common associated conditions. Otolaryngologic clinics of North America; 45(3):545-56, vii.
30. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ (1999): Hemangiomas in children. The New England journal of medicine; 341(3):173-81.
31. Smolinski KN, Yan AC (2005): Hemangiomas of infancy: clinical and biological characteristics. Clinical pediatrics; 44(9):747-66.
32. mibe GmbH Arzneimittel (2012): Prednisolon JENAPHARM®; Fachinformation. Stand: September 2012 [Zugriff: 18.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

33. Bennett ML, Fleischer AB, Jr., Chamlin SL, Frieden IJ (2001): Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Archives of dermatology*; 137(9):1208-13.
34. George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ (2004): Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Archives of dermatology*; 140(8):963-9.
35. Fishman SJ, Mulliken JB (1993): Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. *Pediatric clinics of North America*; 40(6):1177-200.
36. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J (1992): Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *The New England journal of medicine*; 326(22):1456-63.
37. Tamayo L, Ortiz DM, Orozco-Covarrubias L, Duran-McKinster C, Mora MA, Avila E, et al. (1997): Therapeutic efficacy of interferon alfa-2b in infants with life-threatening giant hemangiomas. *Archives of dermatology*; 133(12):1567-71.
38. Roche Pharma AG (2013): Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2013 [Zugriff: 18.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Chan YC, Giam YC (2005): Guidelines of care for cutaneous haemangiomas. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*; 34(1):117-23.
40. Rahbar R, Nicollas R, Roger G, Triglia JM, Garabedian EN, McGill TJ, et al. (2004): The biology and management of subglottic hemangioma: past, present, future. *The Laryngoscope*; 114(11):1880-91.
41. TEVA GmbH (2011): Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2011 [Zugriff: 18.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Baxter Oncology GmbH (2013): Endoxan; Fachinformation. Stand: September 2013 [Zugriff: 18.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. Nielsen K. P. ZL, Stamnes J. J., Stamnes K., Moan J., (2008): The optics of human skin: Aspects important for human health. In: *Solar Radiation and human health*. Espen Bjertness.[Zugriff: URL: http://www.researchgate.net/publication/228955239_The_optics_of_human_skin_Aspects_important_for_human_health/file/d912f508584f4ed762.pdf.