

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Propranolol (HEMANGIOL[®])

Pierre Fabre Dermatologie

Modul 3 A

*Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die
eine systemische Therapie erfordern*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeut-
samem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte An-
wendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	88
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	94
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	94
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	102
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	103
3.4.5 weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	116
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	117
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	117

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Hemangiol®	29
Tabelle 3-2: Inzidenz proliferativer infantiler Hämangiome bei Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten	33
Tabelle 3-3: Inzidenz behandlungsbedürftiger, proliferativer infantiler Hämangiome bei Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten	36
Tabelle 3-4: Inzidenz behandlungsbedürftiger proliferativer infantiler Hämangiome bei Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre	38
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation „Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit behandlungsbedürftigem proliferativem infantilem Hämangiom“	39
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	40
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-9: Definition von Zeiträume	50
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-12: Referenzwerte der Körpermaße zur Bestimmung des Arzneimittelverbrauchs	58
Tabelle 3-13: Bestimmung des Hemangiol®-Arzneimittelverbrauchs	60
Tabelle 3-14: Bestimmung des Dexamethason-Arzneimittelverbrauchs	61
Tabelle 3-15: Bestimmung des Interferon-alfa-Arzneimittelverbrauchs	62
Tabelle 3-16: Bestimmung des Vincristin-Arzneimittelverbrauchs	64
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen pro Patient je Arzneimittel	65
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT auf Packungsebene und insgesamt pro Jahr	71
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	79
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Arzneimittel-Kosten	79

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Arzneimittel-Kosten bei IFN- alfa.....	80
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Therapiealternativen pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	81
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die Therapiealternativen (pro Patient und insgesamt).....	84
Tabelle 3-26: Erläuterung der Herleitung der Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV	86
Tabelle 3-27: Zusammenfassung des Risikomanagementplans.....	104

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Entwicklungsphasen infantiler Hämangiome	17
Abbildung 3-2: Differenzierung infantiler Hämangiome anhand des klinischen Erscheinungsbildes.....	18
Abbildung 3-3: Skizze klinischer Erscheinungsbilder infantiler Hämangiome.....	19
Abbildung 3-4: Differenzierung infantiler Hämangiome anhand morphologischer Subtypen.....	19
Abbildung 3-5: Multifokale Hämangiome	20
Abbildung 3-6: Differenzierung infantiler Hämangiome anhand der Lokalisation.....	21
Abbildung 3-7: Ulzerierte infantile Hämangiome	23
Abbildung 3-8: Residuelle Läsionen.....	23
Abbildung 3-9: Inzidenz infantiler Hämangiome	30
Abbildung 3-10: Anzahl diagnostizierter Patienten mit infantilem Hämangiom in den Jahren 2007-2012	32
Abbildung 3-11: Anzahl der Kinder im Alter unter 1 Jahr mit behandlungsbedürftigem Hämangiom in den Jahren 2007-2012	35
Abbildung 3-12: Geburtenentwicklung in Deutschland über den Zeitraum 1974-2012.....	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ursprünglich Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker)
AM	Arzneimittel
AOP	Ambulantes Operieren
ApU	Herstellerabgabepreis
AU	Arbeitsunfähigkeit
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
bpm	Beats per minute
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CVS	Chorionic Villus Sampling
cw-Nd:YAG	Continuous-Wave Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat
DDD	Defined Daily Dose
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FPDL	flashlamp pumped pulsed dye laser
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFL	Gesundheitsforen Leipzig
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLUT-1	Glukosetransporter
GOÄ	Gebührenordnung der Ärzte
GOP	Gebührenordnungsposition
HIF1a	Hypoxia Inducible Factor

I. E.	Internationale Einheiten
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule 1
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFN	Interferon
IPL	Intense Pulsed Light
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KO	Körperoberfläche
n.n.v	Noch nicht verfügbar
NRF	Neuen Rezeptur Formularium
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PHACE	Posterior fossa malformations–hemangiomas–arterial anomalies–cardiac defects–eye abnormalities–sternal cleft and supraumbilical raphe syndrome
PUMA	Paediatric Use Marketing Authorisation
PZN	Pharmazentralnummer
S2k	konsensbasierte Leitlinie der Stufe 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SPC	Supplementary Protection Certificate
U	Unit
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
Wo	Woche
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Hemangiol[®] zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, ist eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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) [1].

Dieser Wortlaut der zugelassenen Indikation wurde im Verlauf des Zulassungsverfahrens in Diskussion mit der EMA entwickelt und mit CHMP Opinion am 20.02.2014 bestätigt.

Der pharmazeutische Unternehmer (Pierre Fabre) hatte am 22.07.2013 eine Anfrage für ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV gestellt. Dieses Beratungsgespräch fand am 13.09.2013 in den Geschäftsräumen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt und wird vom G-BA unter der Vorgangsnummer 2013-B-067 geführt [2]. In diesem Beratungsgespräch hat der G-BA „für die Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern“, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- „Eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung

Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.“

Der G-BA bestimmte die zweckmäßige Vergleichstherapie nach den in seiner Verfahrensordnung festgelegten Kriterien [3]. Auf Nachfragen von Pierre Fabre nach Veröffentlichung der

CHMP Opinion und Präzisierung des Wortlautes der Indikation bestätigte der G-BA mit Schreiben vom 09.04.2014 die bestimmte zVT [4].

Aufgrund der Heterogenität infantiler Hämangiome sollte die therapeutische Vorgehensweise nach Ansicht von Pierre Fabre dem „*Best Supportive Care*“ (BSC)-Prinzip folgend individuell erfolgen und eine an Leitlinien orientierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten. Die vom G-BA festgelegte zVT „patientenindividuell ausgerichtete Behandlung“ entspricht dieser Einschätzung. Sie wurde vom G-BA explizit in Abgrenzung zu dem Begriff BSC gewählt, da bei der Erkrankung des proliferativen infantilen Hämangioms von einer Situation ausgegangen wird, die durch eine Behandlung direkt beeinflusst werden kann [3]. Pierre Fabre teilt diese Einschätzung des G-BA und folgt auch der Begründung für die Festlegung dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Um Hemangiol[®] möglichst präzise mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichen zu können, soll im Folgenden konkretisiert werden, welche einzelnen Therapiealternativen im betrachteten Indikationsgebiet angewendet werden und die Anforderungen der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllen.

3.1.2.1 Abwartendes Vorgehen

Laut der aktuellen S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie von 2012 gibt es kein einheitliches Konzept zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome [5]. Die Entscheidung für eine Therapieoption sollte aufgrund der Heterogenität infantiler Hämangiome individuell getroffen und therapeutische Risiken gegen möglichen Nutzen abgewogen werden. Generell ist bei infantilen Hämangiomen an unkritischen Lokalisationen oft ausreichend, sie im Verlauf zu kontrollieren („abwartendes Vorgehen“), bevor aktiv therapiert wird, da sie sich nach der Proliferationsphase in der Involutionsphase (allerdings oft über mehrere Jahre) auch ohne Intervention wieder zurückbilden können (siehe Abschnitt 3.2.1.1) [6]. So ist abwartendes Vorgehen eine im Behandlungsalltag sehr stark vertretene Herangehensweise [7, 8]. Vor allem in der frühen Proliferationsphase in den ersten 6 Wochen erlaubt das abwartende Vorgehen eine genauere Charakterisierung des infantilen Hämangioms, eine Differenzierung von anderen Läsionsarten sowie eine Determinierung der Läsionen, die zu einer funktionellen Einschränkung oder einer dauerhaften Deformierung führen (Krankheitsbild siehe Abschnitt 3.2.1.1). Abwartendes Vorgehen als Behandlungsstrategie bei infantilen Hämangiomen entspricht zudem den verbindlichen Vorgaben der EMA im *Scientific Advice* im Rahmen der Zulassung von Hemangiol[®]: „*The trial should compare Propranolol to placebo*“ [9] sowie dem im Pädiatrischen Entwicklungsplan (Maßnahme 4) festgesetzten Studiendesign [10].

An dieser Stelle ist das abwartende Vorgehen von „nicht behandeln“ zu unterscheiden, denn das abwartende Vorgehen ist durch engmaschige ärztliche Kontrollen und Verlaufsbeobachtung zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen gekennzeichnet und bietet Möglichkeiten zur Einleitung von notwendigen Therapieregimen [11].

3.1.2.2 Nicht-medikamentöse Therapieverfahren

Bei komplizierten infantilen Hämangiomen ist bei Handlungsbedarf in der Regel eine systemische Therapie angezeigt. Wird eine systemische Therapie jedoch nicht rechtzeitig initiiert oder existieren Kontraindikationen, so kommen Laser-, Kryo- und operative Therapie als lokale Verfahren zum Tragen (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.1.2). So dient beispielsweise die Laser-Therapie neben der Beseitigung von Hämangiomen oder Residuen auch der Reduktion des Volumens sehr großer Hämangiome vor einem operativen Eingriff. Letzterer ist allerdings in der Regel keine primäre Therapieoption [5].

3.1.2.3 Medikamentöse Therapieverfahren

Hemangirol[®] wird zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, eingesetzt [1]. Andere in der Indikation angewandten systemischen Therapeutika sind: Vincristin, Interferon - alfa und Cyclophosphamid, die für das hier betrachtete Anwendungsgebiet allerdings keine Zulassung besitzen [5, 12-15].

Das Kortikosteroid Prednisolon hat zwar eine Zulassung für das Anwendungsgebiet „schnell und verdrängend wachsendes kavernoöses Hämangiom“, deckt damit aber nur einen epidemiologisch kleinen Teilbereich der proliferativen infantilen Hämangiome und somit des Anwendungsgebietes von Hemangirol[®] ab [16].

Die Empfehlungen in nationalen und internationalen Leitlinien zur systemischen Therapie mit Prednisolon bei infantilen Hämangiomen entsprechen sich weitestgehend. Ist eine systemische Therapie angezeigt, wird in den Leitlinien die Verwendung von Kortikosteroiden und im Speziellen von Prednisolon bei infantilen Hämangiomen empfohlen [5, 17, 18]. Allerdings wurde Prednisolon bisher nur aufgrund des großen Bedarfs an einer systemischen Therapie und mangels besserer Alternativen angewendet. Zudem wird in einigen Leitlinien verstärkt auf die Nebenwirkungen einer längerfristigen Kortikosteroid-Therapie und den trotz Therapie häufig auftretenden „Rebound“-Effekt hingewiesen, aufgrund derer Prednisolon den Status der Standardtherapie aus ethischen Gründen bei vielen Ärzten verloren hat [11, 19, 20].

An dessen Stelle ist Propranolol gerückt, welches bereits Einzug in die nationale S2k-Leitlinie sowie in 2 internationale Leitlinien gehalten und aus Sicht der Autoren trotz „Off-Label-Use“ Prednisolon als Standardtherapeutikum vollständig oder nahezu abgelöst hat [5, 11, 21]. So spricht die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie Propranolol das Potenzial zu, die komplikations-trächtige medikamentöse Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden aufgrund einer deutlich günstigeren Nutzen-Risiko-Bilanz zu ersetzen [5].

Die weiteren systemischen Therapieansätze (Vincristin, Interferon-alfa und Cyclophosphamid) sind für die Behandlung des infantilen Hämangioms nicht zugelassen und werden in den Leitlinien bestenfalls als „ultima ratio“ angesehen.

Diese medizinische Einschätzung spiegelt sich auch in den Vorgaben von EMA und FDA zur Zulassung von Hemangirol[®] wider: Im Rahmen des Scientific Advice Meetings mit EMA und FDA am 30.01.2009 hat Pierre Fabre eine sechsbarmige, kombinierte Phase II/III-Studie bei Patienten mit infantilem Hämangiom vorgeschlagen. Als Studienarme wollte Pierre Fabre

vier Arme mit unterschiedlichen Dosierungen von Propranolol sowie einem Placeboarm und einem Prednisolonarm miteinander vergleichen [9]. Die EMA hat das vorgeschlagene Studiendesign abgelehnt. Grund für diese Entscheidung war, dass es aufgrund des Krankheitsbildes der Patienten gibt, die zwar einer systemischen Therapie bedürfen, bei denen eine aktive Behandlung mit Prednisolon aber (noch) nicht gerechtfertigt ist. Andererseits gibt es schwere Fälle, bei denen eine sofortige aktive Behandlung mit Prednisolon erforderlich ist und daher ein Vergleich mit Placebo ethisch nicht gerechtfertigt werden kann. Deshalb könne die Studie Propranolol nicht gleichzeitig gegen Placebo und Prednisolon vergleichen [9].

Vor diesem Hintergrund hat die EMA folgende verbindliche Vorgaben für die Zulassungsstudie gemacht [9]:

- Die Zulassungsstudie soll Propranolol mit Placebo vergleichen.
- Die Zulassungsstudie soll solche Patienten einschließen, bei denen eine Randomisierung in einen Placeboarm ethisch gerechtfertigt ist.
- Ein aktiver Kontrollarm, beispielsweise mit einem Kortikosteroid, sollte nicht verwendet werden, da es ethisch nicht gerechtfertigt wäre, solche Patienten auch in einen Placeboarm zu randomisieren. Genauso wäre es nicht vertretbar, Patienten in einen Kortikosteroidarm zu randomisieren, die keine (aktive) Behandlung benötigen. Zudem gibt es keinen regulatorischen Konsens über den Einsatz von Kortikosteroiden in der Indikation „infantiles Hämangiom“. Steroide werden in der Regel für zwei Wochen gegeben und dann über 4 Wochen ausschleichend dosiert. Amerikanische Zentren behandeln üblicherweise mit Steroiden über längere Zeiträume.
- (...) Sollten Patienten nach Randomisierung eine zusätzliche Therapie benötigen, so ist dies genau zu dokumentieren und die Studienteilnahme dieser Patienten ist abzubrechen.

Die FDA bezeichnet in ihrem Protokoll des Scientific Advice Meetings vom 30.01.2009 [22] diese Studienpopulation als Patienten mit einem infantilen Hämangiom mit Läsionen eines moderaten Schweregrads. Dabei zeichnen sich Läsionen eines moderaten Schweregrads durch ihre spezifische Lokalisation aus. Daher wäre es nach Ansicht der FDA zulässig, die Ergebnisse dieser Studienpopulation auch auf Patienten mit schwerem infantilen Hämangiom zu extrapolieren, also Patienten mit sofortigem Behandlungsbedarf aufgrund von Funktionsbeeinträchtigungen, wie Sehbehinderungen, Atembehinderungen, etc. Eine Studie an Patienten mit einem moderaten infantilen Hämangiom schließt somit eine Zulassung auch für Patienten mit schwerem infantilen Hämangiom nicht aus [22].

3.1.2.4 Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es derzeit in Deutschland keine zugelassene medikamentöse Therapieoption für die Behandlung eines proliferativen infantilen Hämangioms, welches einer systemischen Therapie bedarf, existiert. Auch bestätigt der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch, dass in Deutschland bisher keine Arzneimittel zur Verfü-

gung stehen, die eine Zulassung zur „Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern“ besitzen [3]. Zudem hat die EMA für die Zulassung von Hemangirol® alle anderen Studiendesigns aus ethischen und regulatorischen Gründen untersagt. Somit ist das abwartende Vorgehen die einzige Therapie, die als patientenindividuelle Behandlung – formal gesehen- in Frage kommt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden. Es wurde eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [3]. Der festgelegten Vergleichstherapie wird gefolgt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Bestimmung der Anwendungsgebiete von Hemangirol® und der anderen hier aufgeführten Arzneimittel wurde die entsprechende Fachinformation [1, 12-14, 16] herangezogen. Die Festlegung der Vergleichstherapie wurde der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 13.09.2013 [3] entnommen. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden nationale und internationale Leitlinien [5, 7, 11, 17, 18, 21], ergänzende Literatur [19, 20] sowie der *Scientific Advice* der EMA zu Hemangirol® sowie weitere Vorgaben der Zulassungsbehörden [9, 10, 22-24] verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.2.3 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. 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>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-Nutzen V - Beratungsanforderung 2013-B-067.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009, zuletzt

- geändert 23.01.2014, in Kraft getreten 20.03.2014. [Zugriff: Juli 2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2013-B-067_Propranolol (Hemangiol[®]) zur Behandlung des proliferativen infantilen Hämangioms_Aktualisierung des Anwendungsgebietes.
 5. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (2012): Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter. [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/006-100.html>.
 6. Burger A, Chmelnik M (2012): Hämangiome und Gefäßmalformationen. [Zugriff: 13.06.2013]. URL: http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/Chirurgie/kinderchirurgie/Infoletter_13.pdf.
 7. Chan YC, Giam YC (2005): Guidelines of care for cutaneous haemangiomas. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*; 34(1):117-23.
 8. 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*;
 9. European Medicines Agency (EMA) (2009): Scientific Advice Propranolol hydrochloride.
 10. European Medicines Agency (EMA) (2013): Opinion of the Paediatric Committee on the acceptance of a modification of an agreed Paediatric Investigation Plan EMEA-000511-PIP01-08-M04.
 11. 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.
 12. Roche Pharma AG (2013): Roferon[®]-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung; Fachinformation. Stand: April 2013 [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 13. TEVA GmbH (2011): Vincristinsulfat-Teva[®] 1 mg/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2011 [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 14. cell pharm GmbH (2012): VINCRISTIN LIQUID, L; Fachinformation. Stand: April 2012 [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 15. Baxter Oncology GmbH (2013): Endoxan; Fachinformation. Stand: September 2013 [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 16. mibe GmbH (2012): Prednisolon JENAPHARM[®]; Fachinformation. Stand: September 2012 [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Schweiger-Kabesch A, Deml M, Kurnik K, Kammer B, Schmidt H (2004): Hämangiome. *Glukokortikoid- und Interferontherapie. Monatsschr Kinderheilkd*; 152:29–37.

20. 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.
21. Bajaj Y, Kapoor K, Ifeacho S, Jephson CG, Albert DM, Harper JI, et al. (2013): Great Ormond Street Hospital treatment guidelines for use of propranolol in infantile isolated subglottic haemangioma. *The Journal of laryngology and otology*; 127(3):295-8.
22. Food and Drug Administration (FDA) (2009): Meeting (Teleconference) Minutes - Parallel Scientific Advice Teleconference with EMEA and Sponsor.
23. Food and Drug Administration (FDA) (2012): Memorandum of Meeting Minutes - Topline Results Meeting.
24. European Medicines Agency (EMA) (2014): CHMP assessment report, HEMANGIOL, Procedure No: EMEA/H/C/002621.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Hemangirol[®] 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)” [1].

Im Folgenden wird das Krankheitsbild proliferativer infantiler Hämangiome dargestellt, wobei ein besonderer Fokus auf den Patienten liegt, für die die Behandlung mit Hemangirol[®] gemäß Zulassung in Frage kommt (Zielpopulation).

3.2.1.1 Infantile Hämangiome

Bereits 1982 kategorisierten Mulliken und Glowacki Läsionen aufgrund der klinischen Ausprägung der vaskulären Anomalität und der Charakteristika der Endothelzellen in 2 Hauptkategorien: Hämangiome und vaskuläre Malformationen [2]. Hämangiome und vaskuläre Malformationen stellen zwei unterschiedliche Krankheitsbilder mit verschiedenen histopathologischen Merkmalen, klinischen Charakteristika und natürlichen Verläufen dar [3].

Bei infantilen Hämangiomen handelt es sich um gutartige vaskuläre Tumoren der sehr frühen Kindheit, welche durch Proliferation der Endothelzellen gekennzeichnet sind und die häufigsten Weichteiltumoren der Kindheit darstellen [4, 5]. Die Läsionen sind in der Regel bei der Geburt nicht nachweisbar, sondern erscheinen in den ersten 4 bis 6 Wochen danach [6, 7].

Alle infantilen Hämangiome durchlaufen eine charakteristische Entwicklung, diese umfasst drei Phasen:

- 1) anfängliches rasantes Wachstum (Proliferation)
- 2) Stabilisierung

3) Involution mit Folgeerscheinungen in der Mehrzahl der Fälle [8].

Die proliferative Phase tritt während des ersten Jahres des Lebens mit dem stärksten Wachstum während der ersten 5 Monate auf [9]. In 80% der Fälle treten die Hämangiome als einzelne Läsionen auf, die in wenigen Wochen schnell wachsen und ihre volle Größe von 1-25 cm zwischen 3-6 Monaten erreichen [6]. 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. 30% der infantilen Hämangiome haben sich bis zum 5. Lebensjahr zurückgebildet, 80% in einem Alter von 7 Jahren [6, 7]. Ist ein Hämangiom erst einmal in der natürlichen Rückbildungsphase, beginnt es nicht mehr erneut zu wachsen, wodurch sich Hämangiome von vaskulären Malformationen gut unterscheiden lassen. Spontane Rückbildung ist allerdings kein Garant für ein zufriedenstellendes finales Ergebnis (siehe Abschnitt 3.2.1.4.4).

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 [9-11]. Infantile Hämangiome wurden zudem häufiger bei Kindern diagnostiziert, bei deren Müttern eine Chori-onzottenbiopsie (*Chorionic Villus Sampling*, CVS) zur pränatalen Diagnostik durchgeführt wurde [6, 12]. CVS stellt hierbei ein Surrogat für Risikoschwangerschaften dar [6].

3.2.1.2 Physiopathologie

Der histologische Aufbau infantiler Hämangiome ändert sich während der einzelnen Phasen. In der Wachstumsphase (6-9 Monate, selten länger) proliferiert das Hämangiom unterschiedlich rasch mit Flächenausbreitung, exophytischem oder endophytisch-subkutanem Wachstum, häufig auch in Kombination [10]. Es erfolgt eine unkontrollierte Proliferation der Endothelzellen und einer damit verbundenen Bildung neuer Kapillaren. Nach der Rückbildungsphase verbleiben einige der Kapillaren im Fettgewebe des Stromas. Die Pathogenese infantiler Hämangiome ist unklar. Der wahrscheinlichste Auslöser ist hypoxischer Stress (intrinsisch oder extrinsisch), welcher zu einer Zunahme des „*Hypoxia Inducible Factor*“ (HIF1a) und damit verbunden zur Stimulation der Angiogenese über den „*Vascular Endothelial Growth Factor*“ (VEGF) und dem „*Basic Fibroblast Growth Factor*“ (bFGF) führt (Abbildung 3-1). Beide Faktoren sind in proliferativen Hämangiomen überexprimiert, was wiederum in einer Proliferation verschiedener vaskulärer Zellen wie CD133-Stammzellen, unreifen Endothelzellen, Pericyten und Mastzellen resultiert. In der Rückbildungsphase sinken die Level von VEGF und bFGF. Der Tumor stabilisiert sich und die Zellpopulation bleibt nahezu identisch, allerdings beginnt die Proliferation von Adipozyten.

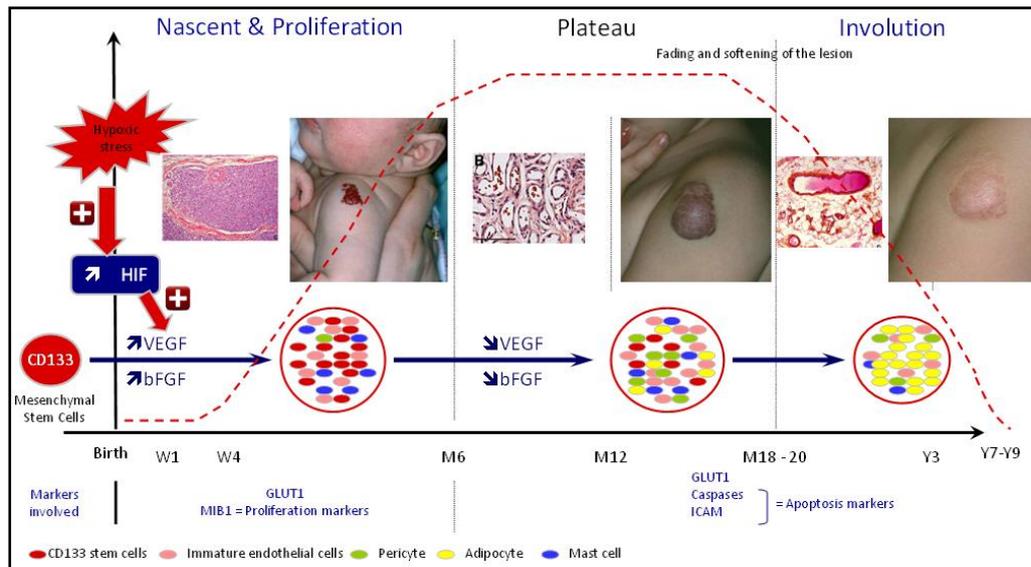


Abbildung 3-1: Entwicklungsphasen infantiler Hämangiome

Quelle: Léauté-Labrèze et al. 2011 [13]

Abhängig von der Entwicklungsphase werden noch weitere, für die Entwicklung relevante Marker exprimiert. Der Proliferations-Marker MIB1 verschwindet während der Stillstands- und Rückbildungsphase und wird durch Apoptose-Marker wie ICAM und Kaspasen ersetzt. Zudem wurde gezeigt, dass Blutgefäße in infantilen Hämangiomen denen in der Plazenta ähnlich sind. Dies führt zu der Annahme, dass Zellen aus der Plazenta fälschlicherweise in den Fötus wandern und durch ihr postnatales Wachstum Hämangiome ausbilden. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass Zellen für die Blutgefäßbildung in einem frühen Stadium ihrer Entwicklung mutieren und sich zu Plazenta-Zellen ausbilden, welche anschließend für die Entstehung der Hämangiome verantwortlich sind [6, 14]. Ein weiterer Faktor ist GLUT-1, ein Glukose-Transporter, welcher einzig in Endothelzellen von Hämangiomen exprimiert wird. Er ist auch im mikrovaskulären Endothel der Plazenta zu finden, nicht aber in normalem Hautgewebe oder anderen vaskulären Läsionen wie Malformationen oder granuliertem Gewebe. Daher ist GLUT-1 ein für infantile Hämangiome spezifischer Marker und außerordentlich wertvoll für die Differenzierung zwischen infantilen Hämangiomen und anderen vaskulären Läsionen. Hämangiome weisen zudem eine Immunreaktivität gegenüber Plazenta-assoziierten vaskulären Antigenen wie dem Lewis Y-Antigen und Merosin auf [15].

3.2.1.3 Charakterisierung infantiler Hämangiome

Eine genauere Charakterisierung der Läsionen kann anhand ihres klinischen Erscheinungsbildes (oberflächlich, kavernös, kombiniert), morphologischer Subtypen (lokalisiert, segmental, undefiniert, multifokal) und ihrer Lokalisation (bspw. im Gesicht, nicht im Gesicht) erfolgen.

3.2.1.3.1 Differenzierung infantiler Hämangiome anhand des klinischen Erscheinungsbildes

Infantile Hämangiome können anhand ihres klinischen Erscheinungsbildes drei verschiedenen Formen zugeteilt werden, den oberflächlichen oder kavernösen Hämangiomen sowie einem Mischtyp aus beidem (Abbildung 3-2).

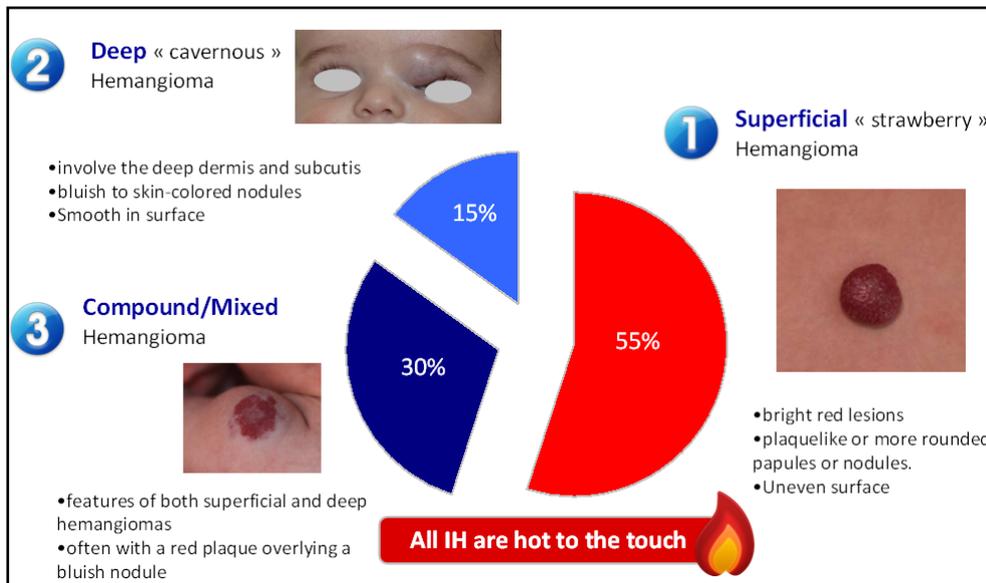


Abbildung 3-2: Differenzierung infantiler Hämangiome anhand des klinischen Erscheinungsbildes

Quelle: eigene Darstellung, adaptiert nach Léauté-Labrèze et al. 2013 [16]

Die mit ca. 55% am häufigsten vertretene Form sind die oberflächlichen, sogenannten „Strawberry“-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. Hierbei handelt es sich für gewöhnlich um blaugefärbte Schwellungen der subkutanen Bereiche ohne darüber liegende kutane Komponente. Da nur die tiefliegende Dermis und Subkutis betroffen sind, weisen kavernöse Hämangiome eine glatte Oberfläche auf (Abbildung 3-3).

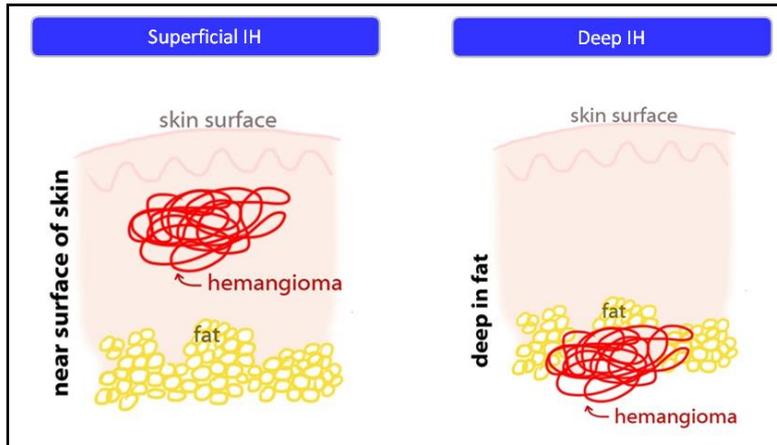


Abbildung 3-3: Skizze klinischer Erscheinungsbilder infantiler Hämangiome
Quelle: eigene Darstellung

Hämangiome, die sowohl kapillare als auch kavernöse Bereiche betreffen, machen ca. 30% der Läsionen aus und bestehen aus einem roten dermalen Tumor und einer darunterliegenden blau- oder hautfarbenen subkutanen Masse [4].

3.2.1.3.2 Differenzierung infantiler Hämangiome anhand morphologischer Subtypen

Hämangiome sind überwiegend (ca. 90%) lokalisiert, scharf begrenzt und gehen von einem meist zentralen Fokus aus [10]. Weitere morphologische Subtypen bilden segmentale, multifokale und nicht genauer zu definierende Hämangiome (Abbildung 3-4) [13].

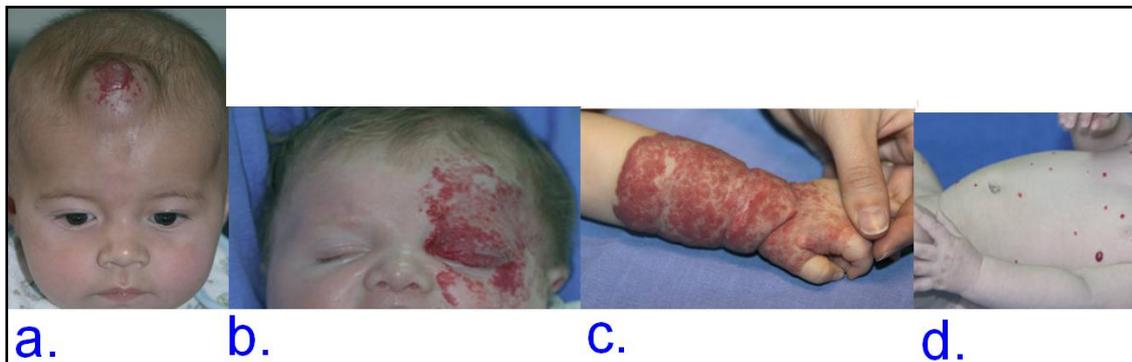


Abbildung 3-4: Differenzierung infantiler Hämangiome anhand morphologischer Subtypen (a: Lokalisiertes nodulares Hämangiom im Gesicht; b: Segmentales, Plaque-ähnliches Hämangiom; c: nicht genau zu definierendes Hämangiom; d: Multifokales Hämangiom) Quelle: Léauté-Labrèze et al. 2011 [13]

Segmentale Hämangiome breiten sich über eine große Hautfläche aus. Im Gegensatz zu lokalisierten Hämangiomen gehen segmentale Hämangiome mit einem erhöhten Risiko für Kom-

plikationen wie Ulzeration oder Deformierung einher. Eine aktive Behandlung ist in der Regel notwendig (siehe Abschnitt 3.2.1.4.3).

Multifokale Hämangiome werden als multiple Hämangiome definiert, sobald die Anzahl der Läsionen über fünf steigt. Bei mehr als 10 Läsionen wird von einer sogenannten Hämangiomatose gesprochen (Abbildung 3-5).



Abbildung 3-5: Multifokale Hämangiome

Quelle: Mhanna et al. 2011, Chen et al. 2013, [17, 18]

Da multifokale Hämangiome oft auch viszerale Gewebe betreffen, ist mit lebensbedrohlichen Komplikationen wie Hämorrhagie zu rechnen (siehe Abschnitt 3.2.1.4) [19].

3.2.1.3.3 Differenzierung infantiler Hämangiome anhand der Lokalisation

Infantile Hämangiome können am ganzen Körper lokalisiert sein, der größte Anteil aber tritt im Kopf- (40%) und Halsbereich (20%) auf [10, 13, 20]. Die übrigen 40% sind im Bereich von Brust, Gliedmaßen und Hände sowie im Windelbereich lokalisiert (Abbildung 3-6) [13].



Abbildung 3-6: Differenzierung infantiler Hämangiome anhand der Lokalisation

Quelle: Bauland et al. 2011, Haggstrom et al. 2006, Leaute-Labreze et al. 2011, Leaute-Labreze 2013, Chen et al. 2013, Holland et al. 2013, Chamlin et al. 2007 [8, 11, 13, 16, 17, 21, 22]

Die Lokalisation des Hämangioms ist ein sehr wichtiger Indikator für dessen Entwicklung. So sind beispielsweise Hämangiome im Anogenitalbereich anfällig für Ulzerationen, 52% entwickeln diese Komplikation [11]. Ein weiteres Beispiel sind Hämangiome im Nasenbereich, hier ist das Risiko für Deformierungen größer als an anderen Körperstellen und die Verformung des Weichgewebes kann zu dauerhaften Deformierungen führen [23].

3.2.1.4 Komplikationen

Etwa 88% der infantilen Hämangiome haben einen positiven Verlauf, dennoch ist eine regelmäßige medizinische Kontrolle und Überwachung geboten, um rechtzeitig notwendige Therapien einleiten und einer Verschlimmerung der Symptome vorbeugen zu können. In 12% der Fälle ist die Einbeziehung eines medizinischen Experten für infantile Hämangiome notwendig, um lebensbedrohliche Entwicklungen, funktionelle Risiken, schmerzhafte Ulzerationen oder blutende infantile Hämangiome sowie permanente Narben und Entstellungen zu vermeiden oder zu behandeln [24]. Sehbehinderung ist eine mögliche Gefahr, wenn sich das infantile Hämangiom im Bereich des Auges bildet (Abbildung 3-6). Exophthalmus kann ein Anzeichen für tiefer liegende Hämangiome auf dem Augapfel sein. Liegt das Hämangiom in der sogenannten Bartregion, so ist sofort eine Beteiligung der Atemwege zu prüfen, da es sich um die häufigste extrakutane Lokalisation infantiler Hämangiome handelt und bedingt durch das teilweise rasante Größenwachstum von Hämangiomen in den ersten Wochen eine klinisch manifeste Beeinträchtigung der Atemwege durch ein Hämangiom auftreten kann [13].

Die Größe der infantilen Hämangiome ist ein weiterer wichtiger Faktor. Die meisten Hämangiome sind klein und eher harmlos, aber je größer das Hämangiom ist, desto größer ist das Risiko für Komplikationen.

3.2.1.4.1 Lebensbedrohliche infantile Hämangiome

Je nach Lokalisation des Hämangioms können Komplikationen auftreten, die für den Säugling lebensbedrohlich werden können. So kann ein Hämangiom der oberen Atemwege wie bspw. ein subglottisches Hämangiom bei kompliziertem Verlauf zu akuter lebensbedrohlicher Atemnot führen [15]. Infantile Hämangiome im Bereich der Atemwege treten bei mehr als 1/3 der Neugeborenen mit infantilen Hämangiomen in der Bartregion auf (Abbildung 3-6) [25, 26]. In der Praxis allerdings ist eine potentiell entstehende Beeinträchtigung der Atemwege unvorhersehbar, häufig werden diese Komplikationen zufällig bei routinemäßig durchgeführten Bronchoskopien entdeckt und müssen behandelt werden [27]. Symptomatische Hämangiome der Leber, die häufig bei multifokalen Hämangiomen mit mehr als 5 Läsionen auftreten, können zu einer lebensbedrohlichen Herzinsuffizienz führen und müssen ebenfalls behandelt werden.

3.2.1.4.2 Funktionsbeeinträchtigende infantile Hämangiome

Die meisten infantilen Hämangiome mit einem Risiko zur Funktionsbeeinträchtigung liegen im perioralen Bereich [11, 28]. Hämangiome an der Lippe erschweren die Nahrungsaufnahme, zudem können sie einen Einfluss auf die Ausbildung des Zahn-Kiefer-Apparates haben. Hämangiome am Augenlid können zu schwerwiegenden Komplikationen wie dauerhaftem visuellem Funktionsausfall führen [11].

Bei vollständigem Verschluss des Augenlids wird das binokulare Sehen eingeschränkt und es kann zu einer permanenten Beeinträchtigung kommen. Weitere mögliche Folgeerscheinungen sind Astigmatismus, Strabismus, Amblyopie oder eine Obstruktion der Tränenwege [11, 15]. Infantile Hämangiome im Ohrbereich können in einem Verschluss der Ohrkanals und damit verbundener Taubheit resultieren. Hämangiome im Nasenbereich bergen neben einer relevanten ästhetischen Komponente das Risiko für Nekrosen im Knorpelbereich und Einschränkungen der Atmung. Treten Hämangiome im Brustbereich auf, so wird bei Mädchen im Wachstum die Ausbildung von Brustdrüsen gestört. Hämangiome an Händen und Füßen schränken die Greif- und Gehfunktion ein und können so zu mangelnder Mobilität führen.

3.2.1.4.3 Schmerzhaft, ulzerierte oder blutende infantile Hämangiome

Die am häufigsten auftretende Komplikation bei infantilen Hämangiomen sind Ulzerationen mit einer Inzidenz von 5-13% (Abbildung 3-7) [23].



Abbildung 3-7: Ulzerierte infantile Hämangiome

Quelle: Sans et al. 2009, Chamlin et al. 2007 [22, 29]

Neben einer starken Schmerzentwicklung sind ulzerierte Hämangiome bei Säuglingen oft mit Schlafstörungen und Problemen bei der Nahrungsaufnahme assoziiert. Zudem können sie mit Blutungen (Risiko einer schweren Anämie und Bedarf einer Transfusion) und Infektionen einhergehen [23]. Mazeration (Aufweichung des Gewebes) und Reibungen können je nach Lokalisation (Nacken, Unterlippe, anogenitaler Bereich) ebenfalls auftreten [22].

3.2.1.4.4 Infantile Hämangiome mit dem Risiko permanenter Narben oder Entstellung

Wie in Abschnitt 3.2.1.1 bereits erläutert, bilden sich Hämangiome auch ohne aktive Therapie aufgrund ihrer natürlichen Entwicklungsstadien bis zum Alter von ca. 7 Jahren von alleine zurück. Da die Hämangiome mit einer zum Teil großflächigen Dehnung der Gewebsstrukturen einhergehen, hinterlassen die Läsionen mehr oder weniger relevante Spätschäden wie permanente Narben oder andere Arten von Entstellung. Hierzu gehören Teleangiektasien, überschüssige Haut mit zugrundeliegendem fibroadipösen Gewebe oder atrophische Narben (Abbildung 3-8) [8].

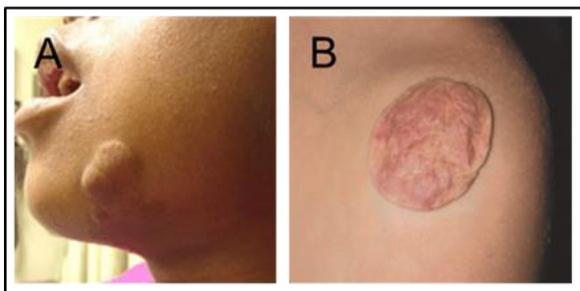


Abbildung 3-8: Residuelle Läsionen

(A: überschüssige Haut mit zugrundeliegendem fibroadipösen Gewebe; B: Atrophische Narbe)

Quelle: Bauland et al. 2011, Holland et al. 2013 [8, 21]

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass 69% der unbehandelten Hämangiome mit residuellen Läsionen nach Beendigung der Rückbildungsphase einhergehen. Unbehandelte Infektionen, Ulzerationen oder Blutungen führten in 97% der Fälle zu einer zurückbleibenden Narbe. Hauptrisikofaktoren für eine residuelle Läsion ist das Eindringen des Hämangioms in die Epidermis, klinisch manifestiert durch ein rotes Erscheinungsbild [8].

3.2.1.5 Charakterisierung der Zielpopulation

Hemangirol[®] ist das erste Arzneimittel, das für die Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die einer systemischen Therapie bedürfen, indiziert ist [1]. Im Speziellen ist Hemangirol[®] zugelassen für lebens- oder funktionsbedrohende Hämangiome, ulzerierte Hämangiome, die Schmerzen verursachen und/ oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen ansprechen und für Hämangiome, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht. Die in Abschnitt 3.2.1.4 dargestellten Komplikationen stellen den vollständigen Handlungsbedarf dar.

Die Behandlung wird bei Kindern im Alter von mindestens 5 Wochen bis maximal 5 Monaten begonnen. Für einen Behandlungsbeginn bei Säuglingen, die jünger als 5 Wochen oder älter als 5 Monate sind, ist Hemangirol[®] nicht zugelassen [1]. Da die Behandlungsdauer 6 Monate beträgt, ist eine Therapie mit Hemangirol[®] demnach in einem Alter von maximal 11 Monaten abgeschlossen. Somit entspricht die Zielpopulation allen Kindern im Alter unter 1 Jahr mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf. Dies ist im vorliegenden Kontext gleichbedeutend mit allen Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zwar nehmen die meisten infantilen Hämangiome einen unkomplizierten klinischen Verlauf, einige (~12%, siehe Abschnitt 3.2.1.4) sind jedoch mit Komplikationen verbunden, die lebensbedrohlich bzw. funktionseinschränkend sein können oder mit einer dauerhaften Entstellung, auch nach Beendigung der Rückbildung, einhergehen und einer zügigen Behandlung bedürfen [23, 30]. Die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten bei infantilen Hämangiomen sind jedoch begrenzt (siehe Abschnitt 3.1.2). Aufgrund der zum Teil sehr starken und schnellen Proliferation infantiler Hämangiome und des damit verbundenen hohen Leidensdrucks müssen therapeutische Schritte häufig früh und demnach innerhalb der ersten 5 Monate eingeleitet [10]. Allerdings gestaltet sich die Therapie aufgrund der Symptomvielfalt des Krankheitsbildes (siehe Abschnitt 3.2.1.4) und des Mangels an zugelassenen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 3.1.2.3) oder anderen nicht-medikamentösen Therapieoptionen (siehe Abschnitt 3.1.2.2) als eher schwierig.

Der für die Patienten relevante therapeutische Bedarf innerhalb der Erkrankung bezieht sich insbesondere auf die Bereiche

- Mortalität
- Morbidität (Heilung, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer)
- Verbesserung der Lebensqualität.

Dem folgend wird der therapeutische Bedarf bei proliferativen infantilen Hämangiomen zunächst für diese Bereiche dargestellt.

3.2.2.1 Mortalität

Proliferierende infantile Hämangiome können in komplizierten Fällen einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen (siehe Abschnitt 3.2.1.4). Lebensbedrohliche infantile Hämangiome betreffen häufig die Atemwege, aber auch viszerale multifokale Hämangiome können einen schwerwiegenden Verlauf nehmen. Zu den lebensbedrohlichen Komplikationen gehören Herzinsuffizienz, Hämorrhagie, Leberversagen und Verlegung der Atemwege [27]. Zwar gehen infantile Hämangiome mit einer natürlichen Regression einher (siehe Abschnitt 3.2.1.1), allerdings liegt die Sterberate bspw. bei Säuglingen mit lebensbedrohlichen hepatischen Hämangiomen trotz Behandlung bei ca. 11%, bei unbehandelten Patienten sogar bei bis zu 77% [31, 32]. Aufgrund der akuten Lebensbedrohung wird bei diesen schwerwiegenden Fällen die Anwendung verschiedener Eskalationstherapien wie Interferon-alfa, Kortikosteroide oder Vincristin empfohlen [10]. Allerdings sind diese Arzneimittel nicht für die Indikation zugelassen, zudem geht die Behandlung mit zum Teil schweren Nebenwirkungen einher [17].

3.2.2.2 Morbidität

Wie bereits in den Abschnitten 3.2.1.4.2 - 3.2.1.4.4 dargestellt, führen komplikationsträchtige infantile Hämangiome zu Funktionseinschränkungen, Ulzerationen oder dauerhaften Entstellungen und sollten zügig behandelt werden [23]. Bei diesen Patienten ist das grundlegende Therapieziel eine schnelle, dauerhafte und vollständige Rückbildung des Hämangioms [6, 33, 34]. Bei Ulzerationen müssen während der Rückbildung des Hämangioms zudem die begleitenden Symptome behandelt werden. Hierzu gehören Wundversorgung, eine topische antimikrobielle Behandlung und Schmerztherapie [23]. Eine optimale Behandlung führt bei proliferativen infantilen Hämangiomen zur vollständigen Rückbildung und ist dementsprechend einer „Heilung“ gleichzusetzen. Diese geht mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und einer Verkürzung der Krankheitsdauer einher. Allerdings besteht außer Hemanjiol® keine arzneimittelrechtlich zugelassene Behandlungsoption für Patienten mit proliferativem infantilem Hämangiom, um dieses Therapieziel zu erreichen.

3.2.2.3 Verbesserung der Lebensqualität

Unbehandelte infantile Hämangiome, die zu bleibenden Entstellungen (Narben, Deformierungen, etc.) führen, gehen häufig mit einer psychosozialen Komponente einher, die zunächst für die Eltern und später auch für die Kinder relevant ist [4]. Da die Mehrzahl der Hämangiome in sichtbaren Bereichen auftreten, sind die Eltern von Schuldgefühlen, Traurigkeit und Scham bereits kurze Zeit nach der Geburt des Kindes betroffen. Der unvorhersehbare Verlauf dieser Erkrankung führt zudem zu Stress und einer dauerhaften Besorgnis.

Zwei Studien haben sich bereits mit der Lebensqualität von Kindern im Alter zwischen 1 und 5 Jahren und der ihrer Eltern auseinandergesetzt [35, 36]. Während der Proliferationsphase gaben 64% der Eltern an, ein Gefühl von Panik zu haben, 59% sorgten sich um das Verhalten Außenstehender und 51% hatten Angst, dass ein weiteres Kind ebenfalls ein Hämangiom entwickelt. Bei einigen Eltern war der dringende Bedarf einer psychologischen Betreuung vorhanden. Zudem konnte gezeigt werden, dass Eltern von Kindern mit solch einer Erkrankung Schwierigkeiten haben eine enge Bindung zu ihrem Kind aufzubauen.

Bei Kleinkindern ist das Verständnis für das eigene äußere Erscheinungsbild oft noch nicht ausgeprägt, so dass bei ihnen häufig keine psychologische Beeinträchtigung festzustellen ist. Bei infantilen Hämangiomen, die nicht frühzeitig behandelt werden und welche somit bis ins Kindergarten- oder Grundschulalter ausgeprägt bleiben, ist allerdings mit Konfrontationen mit anderen Kindern, psychosozialen Stresssituationen, Ausgrenzungen oder Ablehnungsreaktionen zu rechnen.

3.2.2.4 Zusammenfassung des therapeutischen Bedarfs in Bezug auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität

Die dargestellten Auswirkungen proliferativer infantiler Hämangiome auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der betroffenen Patienten und der betreuenden Personen zeigen, dass es im Bereich der systemischen Therapie proliferativer infantiler Hämangiome einen hohen therapeutischen Bedarf an wirksamen Medikamenten gibt, die eine Heilung bewirken, gleichzeitig auch gut verträglich sind und ein günstiges Sicherheitsprofil aufweisen, so dass sie die Lebensqualität nicht zusätzlich beeinträchtigen.

Hinsichtlich der Zulassung, Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Applikationsform gab es bislang keine verfügbaren Therapieoptionen. Aufgrund dieser Tatsache kann folgender therapeutischer Bedarf identifiziert werden:

- 1) Systemisches Therapeutikum mit Zulassung,
- 2) Spezifisch für Kinder zugelassenes Arzneimittel mit guter Verträglichkeit,
- 3) Arzneimittel mit kleinkindgerechter Zusammensetzung und anwenderfreundlicher Applikationsform,
- 4) Arzneimittel mit nachweislicher Wirksamkeit,
- 5) Arzneimittel mit gut dokumentiertem Sicherheitsprofil.

Zu 1: Systemisches Therapeutikum mit Zulassung

Bislang gab es in Deutschland kein Arzneimittel, welches für die systemische Therapie proliferativer infantiler Hämangiome arzneimittelrechtlich zugelassen ist. Zudem werden zwar nicht-medikamentöse Therapien in der Indikation angewandt, deren Einsatz könnte aber präventiv durch eine frühzeitige systemische Behandlung vermieden werden. Daher stellt dies einen wesentlichen ungedeckten therapeutischen Bedarf da, der durch die vorliegende Zulassung von Hemangirol® als erstes systemisches Arzneimittel für die Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome vollständig gedeckt wird. Der hohe Bedarf für ein systemisches The-

rapeutikum spiegelt sich auch in der Aufnahme einer Herstellungsanweisung für Propranolol zur „Off-Label“-Anwendung bei infantilen Hämangiomen im Neuen Rezeptur Formularium (NRF) wider [37].

Zu 2: Spezifisch für Kinder zugelassenes Arzneimittel mit guter Verträglichkeit

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie hat 2013 in seinem Positionspapier zu Innovationen auf Basis bewährter Wirkstoffe auf die spezielle Problematik bei der medikamentösen Behandlung von Kindern aufmerksam gemacht. Die Therapie von Kindern mit Arzneimitteln, die eigentlich nur für Erwachsene zugelassen sind, stellt ein großes Problem da. Fälschlicherweise werden Kinder bei der Anwendung dieser Medikamente wie kleine Erwachsene behandelt, obwohl sich Dosis und Wirkung bei ihnen nicht proportional zu Körpergewicht oder –volumen verhalten. Neben diesem grundsätzlichen Problem der optimalen Dosierung eignen sich zudem auch einige Darreichungsformen oder Hilfsstoffe wie Alkohol (Ethanol) nicht für den Einsatz in der Pädiatrie [38].

Aufgrund des Mangels an Alternativen werden Kinder trotzdem häufig mit Arzneimitteln für Erwachsene „Off-Label“ behandelt [39, 40]. Eine Studie des *European Network on Drug Investigation* in Krankenhäusern unterschiedlicher Staaten ergab beispielsweise, dass 39% aller an Kinder verabreichten Arzneimittel nicht für pädiatrische Zwecke ausgewiesen waren und somit „Off-Label“ eingesetzt wurden [38, 39]. Seit 2008 hat die „Off-Label“-Anwendung von oralem Propranolol zur Behandlung von infantilen Hämangiomen rapide zugenommen [41] und hat bereits als Therapieempfehlung Einzug in die relevante deutsche S2k-Leitlinie und weitere internationale Leitlinien zur Behandlung von infantilen Hämangiomen erhalten [3, 10, 27]. Die derzeitige „Off-Label“-Verwendung von Propranolol bei infantilen Hämangiomen setzt allerdings voraus, dass der Apotheker aus verfügbarem Propranolol in Pulverform eine Lösung zur Behandlung der Kinder herstellt [37]. Dieses geht jedoch mit den bereits erwähnten beträchtlichen Risikofaktoren wie inakkrater Dosierung, veränderter Bioverfügbarkeit oder einer fehlerhaften Medikation einher. Zudem können Verunreinigungen bei der Herstellung auftreten [42-44].

Im Rahmen der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 soll daher die Versorgung von Kindern mit Arzneimitteln optimiert werden [45]. Gemäß Artikel 30 dieser Verordnung ist die „*Paediatric Use Marketing Authorisation*“ (PUMA) 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 auf Basis bereits zugelassener und nicht mehr durch ein „*Supplementary Protection Certificate*“ (SPC) oder ein Patent geschützten Wirkstoffen zu fördern [46].

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 infantilen Hämangiomen. Als Reaktion auf den 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 und somit ein PUMA-Arzneimittel nach Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 darstellt [47].

Gemäß den Richtlinien enthält Hemangiol[®] 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 für Kinderarzneimittel ein.

Zu 3: Arzneimittel mit kleinkindgerechter Zusammensetzung und anwenderfreundlicher Applikationsform

Neben der spezifischen pädiatrischen Formulierung ist eine optimierte Applikationsform ebenfalls relevant bei der Anwendung von Kinderarzneimitteln. Da diese in der Regel von den Eltern appliziert werden, sind eine transparente Darstellung der Applikation und der Verweis auf zu beachtende Faktoren von großer Wichtigkeit. Bei der derzeitigen „Off-Label“-Behandlung mit Propranolol ist dieser Bedarf noch nicht optimal gedeckt.

Die Applikation von Hemangiol[®] erfolgt durch eine kalibrierte Oralspritze, durch deren Anwendung eine genaue Dosierung ermöglicht wird. Hemangiol[®] wird während oder direkt nach der Mahlzeit verabreicht und kann direkt in den Mund des Kindes gegeben werden. Falls erforderlich, kann das Arzneimittel in einer kleinen Menge Säuglingsmilch oder altersgerechtem Apfel- und/oder Orangensaft vermischt und dem Kind in einer Babyflasche verabreicht werden.

Zudem steht für Hemangiol[®] neben der Packungsbeilage ausführliches vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigtes und an die deutschen gesetzlichen Anforderungen adaptiertes Informationsmaterial speziell für die Angehörigen und Betreuer/Pflegepersonen zur Verfügung [48, 49]. In diesem Informationsmaterial werden relevante Fragen wie Überdosierung verständlich und ausführlich geklärt und die Applikation mit der Oralspritze detailliert über einzelne Abbildungen erläutert.

Zu 4: Arzneimittel mit nachweislicher Wirksamkeit

Wie oben ausgeführt ist das oberste Therapieziel die Heilung von der Erkrankung, eine nachweisliche Wirksamkeit stellt demnach einen wichtigen ungedeckten Bedarf dar. Dieser Bedarf wird von Hemangiol[®] gedeckt.

Zu 5: Wirkstoff mit gut dokumentiertem Sicherheitsprofil

Der in Hemangiol[®] enthaltene Wirkstoff Propranolol ist seit Jahrzehnten für verschiedene Anwendungsgebiete wie arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit oder tachykarde Herzrhythmusstörungen zugelassen und sein Sicherheitsprofil ist gut dokumentiert [50].

3.2.2.5 Fazit: Therapeutischer Bedarf, der durch Hemangiol[®] gedeckt wird

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es in der Indikation proliferatives infantiles Hämangiom in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität einen großen thera-

peutischen Bedarf an effektiven Therapieansätzen gibt. Allerdings gab es bislang in Deutschland kein systemisches Arzneimittel, welches umfassend für proliferative infantile Hämangiome zugelassen ist. Somit handelt es sich bei Hemangiol[®] um das erste in dieser Indikation spezifisch für Kinder zugelassene, kurative Arzneimittel mit einem guten Sicherheitsprofil und hoher Wirksamkeit (siehe Modul 4). Damit deckt Hemangiol[®] den in Tabelle 3-1 dargestellten therapeutischen Bedarf, der innerhalb der Erkrankung besteht.

Tabelle 3-1: Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Hemangiol[®]

Ungedeckter Bedarf	Wird von Hemangiol [®] gedeckt
Zugelassene systemische Therapie in der Indikation proliferatives infantiles Hämangiom	ja
Zugelassenes PUMA-Arzneimittel	ja
Spezifische pädiatrische Formulierung	ja
Anwenderfreundliche Applikationsform	ja
Nachweisliche Wirksamkeit	ja
Vollständige Rückbildung des Krankheitsbildes (Heilung)	ja
Gut dokumentiertes Sicherheitsprofil	ja

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die für die Behandlung mit Hemangiol[®] in Frage kommenden Patienten sind alle Kinder mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf [1]. Die Proliferationsphase, welche kurz nach der Geburt beginnt, ist in der Regel im Alter von 6 Monaten abgeschlossen (siehe Abschnitt 3.2.1.1). Hieraus ergibt sich, dass die Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome mit Hemangiol[®] gemäß Fachinformation im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen wird (siehe Abschnitt 3.2.1.5). Die Dauer der Behandlung mit Hemangiol[®] beträgt 6 Monate. Wird bei einem Säugling mit proliferativem infantilem Hämangiom im Alter von 5 Monaten mit der Therapie begonnen, so ist er bei Beendigung der Therapie maximal 11 Monate und somit unter 1 Jahr alt. Somit entspricht die Zielpopulation allen Kindern im Alter unter 1 Jahr mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf.

Die Jahresprävalenz gibt an, wie viele Kinder in einem Jahr insgesamt an einem Hämangiom erkrankt sind, die Inzidenz bei infantilen Hämangiomen spiegelt die Anzahl der Neuerkrankungen in einem Jahr wider. Da für die Behandlung mit Hemangiol[®] ausschließlich Kinder im Alter unter 1 Jahr in Betracht kommen, *entspricht die Jahresprävalenz in diesem spezifischen Fall der Inzidenz*. Daher wird im Folgenden ausschließlich die Inzidenz proliferativer infantiler Hämangiome, die einer systemischen Therapie bedürfen, für Deutschland dargestellt. Dabei wird für die bessere Verständlichkeit zuerst die Inzidenz für proliferative infantile Hämangiome im Allgemeinen hergeleitet. Im Anschluss wird für die Bestimmung der Zielpopulation darauf aufbauend die Inzidenz für proliferative infantile Hämangiome, die einer systemischen Therapie bedürfen, dargestellt.

3.2.3.1 Inzidenz proliferativer infantiler Hämangiome aus der Literatur

In der Fachliteratur der letzten Jahre herrscht eine große Disparität bezüglich der Inzidenz proliferativer infantiler Hämangiome. Dies ist vor allem auf die große Varianz im Studienaufbau und der Heterogenität der Studienpopulation bezüglich ihres Alters zurückzuführen. So sind Hämangiome bei Neugeborenen aufgrund der natürlichen Entwicklungsphase oftmals noch nicht sichtbar, während sich Hämangiome bei Säuglingen im Alter ab 5 Wochen schon in der Proliferationsphase befinden und sich bereits ausgebildet haben können (siehe Abschnitt 3.2.1.1).

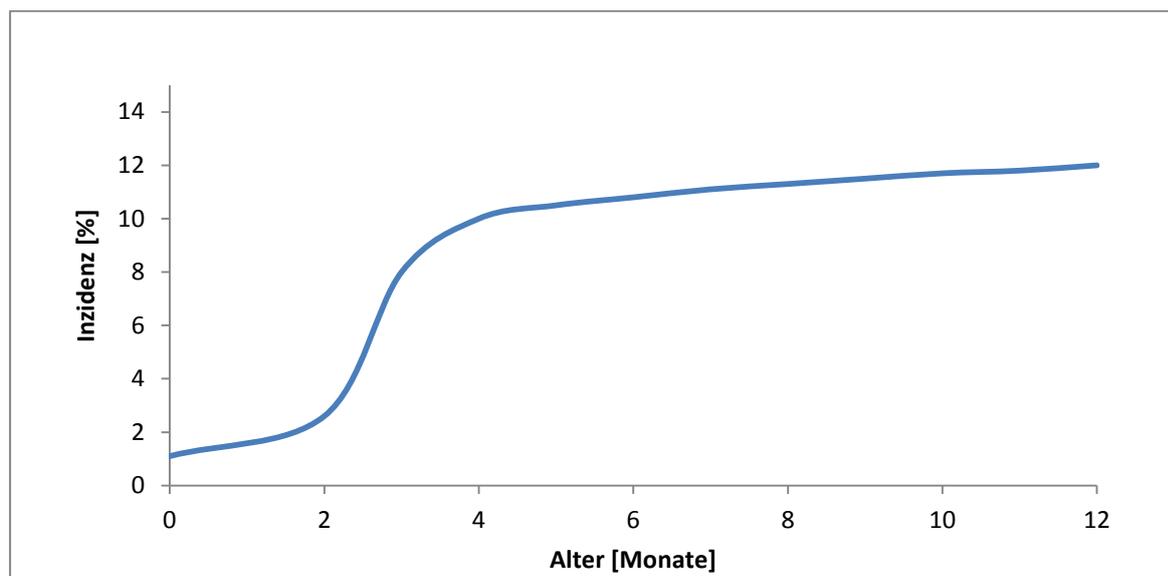


Abbildung 3-9: Inzidenz infantiler Hämangiome

Quelle: Adaptiert nach Frieden et al. 1997 [4]

Die Abbildung 3-9 verdeutlicht, dass die ermittelte Inzidenz proliferativer infantiler Hämangiome je nach Alter des Kindes beim Erhebungszeitpunkt stark variieren kann. So beträgt sie bei Säuglingen im Alter von 1 Monat noch ca. 2%, bei älteren Kindern im Alter von 3 Monaten bereits 8% und bleibt bei Kindern im Alter von 6 Monaten stabil bei rund 10%.

Die aktuelle S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“ von 2012 gibt eine Inzidenz von 8-12% an [10]. Diese Angabe entspricht in etwa der bereits 1997 von Frieden et al. postulierten Inzidenz von 10-12% [4]. Allerdings bezieht sich diese Inzidenzrate auf infantile Hämangiome bei Kindern im Alter von bis zu 1 Jahr. Eine genauere Differenzierung der Altersgruppen erfolgte nicht. Diese Inzidenzrate wird auch durch die Ergebnisse einer aktuellen niederländischen Studie von 2012 gestützt. Im Rahmen dieser Studie wurden während der 3-monatigen Studienlaufzeit in 12 Zentren 2204 Kinder (Durchschnittsalter 6,3 Monate, 1109 weiblich und 1095 männlich) untersucht, bei 219 Kindern (114 weiblich, 66 männlich) wurden Hämangiome diagnostiziert. Dies entspricht einer Inzidenz von 10% [51].

Aufgrund der bereits erwähnten Heterogenität der Studienpopulationen bezüglich ihres Alters bei Diagnose gibt es auch Publikationen wie systematische Reviews oder prospektive Studien, die bei Kindern von einer Inzidenz zwischen 4-5% ausgehen [5, 17, 29, 52-54]. In einem ausführlichen retrospektiven Review von Kilcline et al. von 2008 wurde zwar auf methodische Limitationen der Studien hingewiesen und eine genaue Bestimmung der Inzidenz als schwierig erachtet, eine Inzidenz von 10% wurde allerdings als überschätzt gewertet und die realistische Inzidenz bei 4-5% prognostiziert [5]. Dies wird durch die Ergebnisse der prospektiven Studien von Kanada et al. aus 2012 bei Kindern im Alter von 0-3 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom mit einer Inzidenz von 4,5% und Munden et al. 2014 mit einer Inzidenz von 3,9% in der gleichen Altersgruppe gestützt [52, 54]. Eine weitere prospektive Studie von 2011 geht sogar von einer noch niedrigeren Inzidenz von 2,6% aus, allerdings handelte es sich hier um Kinder im Alter von 6 Wochen, somit befanden sich die Hämangiome noch in einer sehr frühen Phase der Proliferation und die Inzidenz im unteren Bereich (Vgl. Abbildung 3-1) [55].

Fasst man die Ergebnisse aus der Literatur zusammen, so wird die im Jahr 1997 zuerst angegebene Inzidenz proliferativer infantiler Hämangiome mit 12% vermutlich überschätzt, als Obergrenze scheint eine Inzidenz von 10% plausibler. Als Untergrenze werden die 4% als realistisch angesehen. Somit ergibt sich aus der Literatur abgeleitet für die Inzidenz proliferativer, infantiler Hämangiome bei Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten eine Spanne von 4-10%

3.2.3.2 Inzidenz proliferativer infantiler Hämangiome aus einer Kassendatenanalyse

Aufgrund der unsicheren Datenlage und der Problematik bei der Studienpopulation sind explizite Aussagen zur Inzidenz der infantilen Hämangiome nur sehr eingeschränkt möglich. Daher wird innerhalb dieses Dossiers anhand einer im Auftrag von Pierre Fabre durch Gesundheitsforen Leipzig (GFL) durchgeführten Kassendatenanalyse eine Abschätzung zur Inzidenz infantiler Hämangiome für in der GKV versicherte Kinder vorgenommen, um ein möglichst realistisches Bild des Versorgungskontextes in Deutschland zu erhalten [56].

In dieser Analyse wird auf eine Datenbank mit Krankenkassenroutinedaten zurückgegriffen. Die Datenbasis beruht für den Zeitraum 2007 – 2012 auf ca. 4 Mio. Versicherten der GKV. Für diese Population enthält der grobgranuläre Datensatz Versicherten-Stammdaten, zeitbezogene Diagnosen (ambulant und stationär [ICD]) und Arzneimittelverordnungen. In einem

feingranulären Datensatz sind für 1 Mio. Versicherte zusätzlich stationäre Prozeduren (OPS, DRGs), AU-Informationen und Heil/Hilfsmittel vorhanden. Somit sind Diagnosen in anonymisierter Form arztübergreifend erfasst.

Bei der Kassendatenanalyse gilt ein Versicherter als Patient mit infantilem Hämangiom, wenn er mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Diagnose (ICD 10 D18.0, Hämangiom: Nicht näher bezeichnete Lokalisation) aufweisen kann und noch nicht das 1. Lebensjahr vollendet hat (Abbildung 3-10). Es ist allerdings zu erwähnen, dass es sich strenggenommen nicht nur um proliferierende infantile Hämangiome handelt, eine so spezifische Identifizierung ist anhand des ICD-Codes nicht möglich.

Auch eine detaillierte Betrachtung einzelner Altersgruppen (hier relevantes Alter: 5 Wochen bis 5 Monate) ist aufgrund der geringen Patientenzahlen im Kassendatensatz ineffektiv. Eine Annäherung an diese Population erfolgt hier durch die durchgeführte Altersbegrenzung auf Kinder unter 1 Jahr. Dies ist insofern angemessen, da es der Zielpopulation entspricht (siehe Abschnitt 3.2.1.5).

Die hier dargestellte Ermittlung der Inzidenz ist somit eine sachgerechte Herangehensweise.

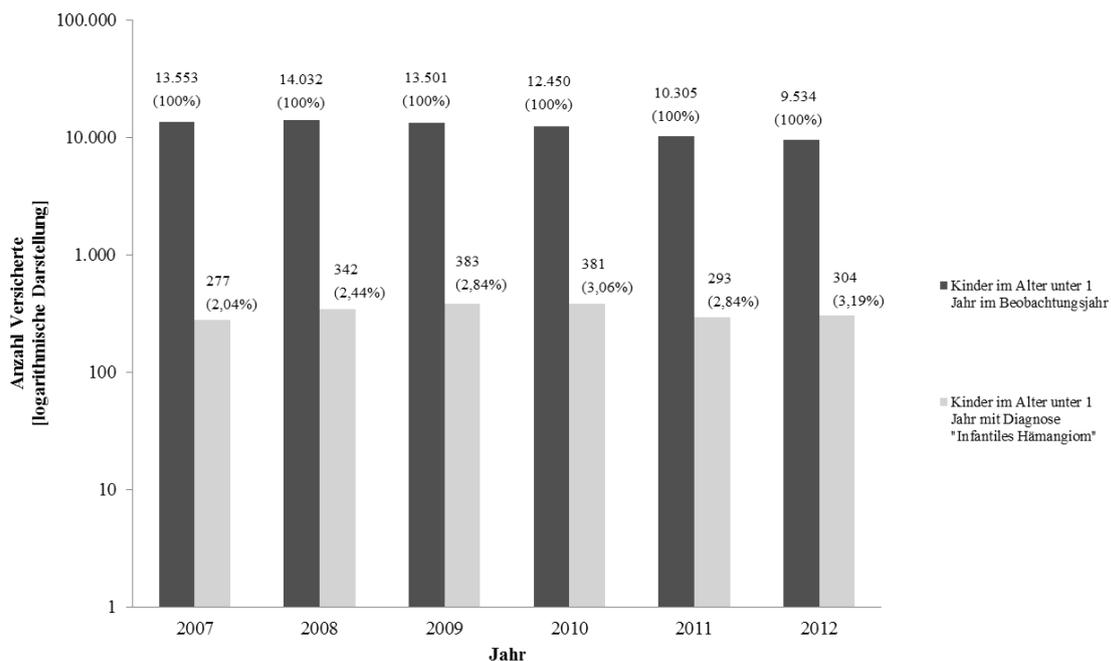


Abbildung 3-10: Anzahl diagnostizierter Patienten mit infantilem Hämangiom in den Jahren 2007-2012

Quelle: Adaptiert von Gesundheitsforen Leipzig 2014 [56]

Die Anzahl der Kinder unter 1 Jahr im Beobachtungsjahr liegt zwischen 10.305-14.032, die Anzahl der Kinder mit Hämangiom-Diagnose zwischen 277-383. Das Beobachtungsjahr 2012 wird nicht berücksichtigt, da der Datensatz zum Erhebungszeitpunkt noch nicht vollständig

war. Somit ergibt sich aus der Analyse eine durchschnittliche Inzidenz von 2,6%. Der Wert liegt im Vergleich zu den im vorigen Abschnitt diskutierten Werten der Fachliteratur im unteren Bereich. Dies liegt zum einen daran, dass die Analyse auf Kinder zurückgreift, deren Diagnose als gesichert dokumentiert ist („Coding Bias“), zum anderen ist zu erwähnen, dass die Fallzahl relativ gering ist und die Auswertungen somit mit gewissen Unsicherheiten einhergehen. Aber es ist auch anzuführen, dass es sich um eine Analyse spezifischer GKV-Daten handelt, welche somit die Versorgungssituation in Deutschland widerspiegelt.

3.2.3.3 Zusammenfassung zur Inzidenz proliferativer infantiler Hämangiome

Fasst man die Kassendatenanalyse und die aus der Literatur generierten Inzidenzraten zusammen, so ergibt sich für die Inzidenz proliferativer infantiler Hämangiome bei Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten eine Spanne von 2,6% bis 10% (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Inzidenz proliferativer infantiler Hämangiome bei Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten

Population	Inzidenz
Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	2,6-10%

3.2.3.4 Inzidenz behandlungsbedürftiger proliferativer infantiler Hämangiome aus der Literatur

Die Zielpopulation für Hemangiol® sind alle Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf (siehe Abschnitt 3.2.1.5 und 3.2.3). Die Inzidenz für Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom entspricht einer Spanne von 2,6-10% (siehe Abschnitt 3.2.3.3). Im Folgenden ist zur finalen Ermittlung der Größe der Zielpopulation zu erläutern, bei wie vielen Kindern mit proliferativem infantilem Hämangiom eine systemische Therapie erforderlich ist.

Während die meisten infantilen Hämangiome klein und unproblematisch bleiben, erscheinen einige sehr komplex und entwickeln Komplikationen, die mit einer sofortigen Konsultation eines Spezialisten zur Klärung des Therapiebedarfs einhergehen müssen. Zu den Komplikationen gehören permanente Entstellung und Narbenbildung, Ulzeration, Funktionseinschränkungen und lebensbedrohliche Verläufe (siehe Abschnitt 3.2.1.4). Entwickeln sich Hämangiome in diese Richtung, ist aufgrund der Komplexität eine systemische Therapie angezeigt. Wird eine systemische Therapie jedoch nicht rechtzeitig initiiert oder existieren Kontraindikationen, so kommen Laser-, Kryo- und operative Therapie als lokale Verfahren zum Tragen (siehe Abschnitt 3.1.2).

Die in der Literatur beschriebene Inzidenz für behandlungsbedürftige, proliferierende infantile Hämangiome liegt zwischen 10-20% [4, 15, 29, 57]. Aufgrund aktuellerer Daten scheint allerdings eine in 1997 postulierte Inzidenz von 20% überschätzt [57]. Drolet et al. spezifizier-

ten 2013 im Rahmen einer *Consensus Conference* die Zahl der behandlungsbedürftigen proliferativen infantilen Hämangiome auf 12%, dies wird durch die niederländische Studie von Hoornweg et al. von 2012 mit ihrer Angabe von 11% gestützt [24, 51]. Fasst man die Ergebnisse der Literatur zusammen, so ergibt sich für die Inzidenz behandlungsbedürftiger proliferativer infantiler Hämangiome eine Spanne von 10-12%.

3.2.3.5 Inzidenz *behandlungsbedürftiger* proliferativer infantiler Hämangiome aus einer Kassendatenanalyse

In der bereits in Abschnitt 3.2.3.2 dargestellten Kassendatenanalyse wurde die Anzahl der Patienten im Alter unter 1 Jahr mit proliferativem infantilem Hämangiom ermittelt. Um zu bestimmen, welche Patienten davon behandlungsbedürftig waren, wurden folgende Therapieregime berücksichtigt:

- Laser-Therapie
- Kryo-Therapie
- Operation
- Medikamentöse Therapie
 - Kortikosteroide
 - Propranolol
 - Zytostatika
 - Interferon-alfa

Ein Kind galt als behandlungsbedürftig, wenn mindestens eines dieser Therapieregime zum Tragen kam.

Da proliferative, infantile Hämangiome in der Regel einer systemischen Therapie bedürfen, diese Therapieoption aber oft nicht gewährleistet ist und somit auf Alternativen zurückgegriffen wird, sind für die Bestimmung der „Behandlungsbedürftigkeit“ auch nicht-medikamentöse Therapieverfahren mit einbezogen worden (Abbildung 3-11).

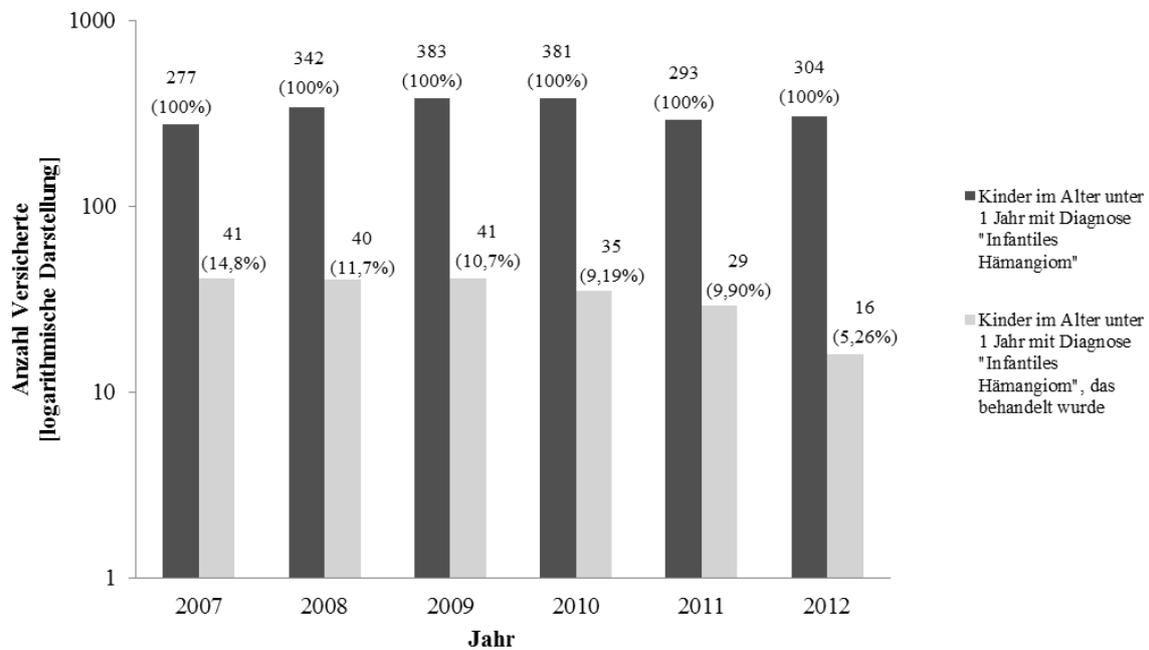


Abbildung 3-11: Anzahl der Kinder im Alter unter 1 Jahr mit behandlungsbedürftigem Hämangiom in den Jahren 2007-2012

Quelle: Adaptiert von Gesundheitsforen Leipzig 2014 [56]

Die Anzahl der Patienten im Alter unter 1 Jahr mit behandlungsbedürftigem, proliferativem infantilem Hämangiom im Beobachtungsjahr liegt zwischen 29-41. Das Beobachtungsjahr 2012 wird nicht berücksichtigt, da der Datensatz zum Erhebungszeitpunkt noch nicht vollständig war. Somit ergibt sich aus der Kassendatenanalyse für diese Population eine durchschnittliche Inzidenz von 11%. Der Wert deckt sich mit den in der Fachliteratur diskutierten Werten. Es ist allerdings zum einen zu sagen, dass die Analyse auf Kinder zurückgreift, deren Diagnose als gesichert dokumentiert ist und die tatsächlich behandelt wurden, zum anderen ist die Fallzahl relativ gering und die Auswertungen gehen somit mit gewissen Unsicherheiten einher. Aber es ist auch anzuführen, dass es sich um eine Analyse spezifischer GKV-Daten handelt, welche somit die Versorgungssituation in Deutschland widerspiegelt.

3.2.3.6 Zusammenfassung zur Inzidenz *behandlungsbedürftiger* proliferativer infantiler Hämangiome

Fasst man die Kassendatenanalyse und die aus der Literatur generierten Inzidenzraten zusammen, so ergibt sich für die Inzidenz behandlungsbedürftiger proliferativer infantiler Hämangiome bei Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten eine Spanne von 11% bis 12% (Tabelle 3-3). Dabei werden die Ergebnisse aus der Kassendatenanalyse als geeigneter gewertet, den deutschen Versorgungskontext widerzugeben, sodass eine Untergrenze von 11% als realistisch gelten kann.

Tabelle 3-3: Inzidenz behandlungsbedürftiger, proliferativer infantiler Hämangiome bei Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten

Population	Inzidenz
Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	2,6-10%
davon behandlungsbedürftig	11-12%

3.2.3.7 Geschlechtsspezifische und weitere Unterschiede

Ein aus der Fachliteratur der letzten Jahre identifizierter Risikofaktor für die Entwicklung eines proliferativen, infantilen Hämangioms ist das weibliche Geschlecht im Verhältnis 3-5:1 [4, 5, 10, 23, 58]. Aktuellere Publikationen relativieren allerdings diese Einschätzung. So kommt die prospektive Studie von Munden et al. aus 2014 zu dem Ergebnis, dass Hämangiome zwar vermehrt bei weiblichen Säuglingen auftreten, allerdings nur im Verhältnis 1,13:1. Diese Einschätzung scheint realistisch, da im Rahmen der hier bereits beschriebenen Kassendatenanalyse im Ergebnis zwar auch Hämangiome häufiger bei weiblichen Säuglingen diagnostiziert wurden, allerdings nur im Verhältnis 1,4:1 gegenüber männlichen Säuglingen [56].

Weitere identifizierte Risikofaktoren für die Entwicklung eines proliferativen, infantilen Hämangioms gemäß Literatur sind kaukasische Herkunft und niedriges Gewicht bei der Geburt (insbesondere <1500 g) [4, 5, 10, 23, 58]. Die in der Literatur hinzugezogene Datenlage für diese spezifischen Risikofaktoren ist allerdings bspw. aufgrund des Alters der Publikationen (Pratt et al. von 1953) ungenügend, so dass keine spezifischen Aussagen zur potentiellen Beeinflussung der Inzidenz getroffen werden können [59].

Da bei der Ermittlung der Zielpopulation bereits durch die Angabe einer Spanne Unsicherheiten berücksichtigt wurden und die hier dargestellten Gruppenunterschiede marginal oder nicht näher zu definieren sind, bleibt die ermittelte Inzidenz hiervon unberührt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Da die Jahresprävalenz im betrachteten Therapiegebiet von infantilen Hämangiomen der jährlichen Inzidenz entspricht, wird hier nur die Änderung der Inzidenz diskutiert (siehe Abschnitt 3.2.3). Wie bereits dargestellt, existieren bezüglich der Inzidenz behandlungsbedürftiger proliferativer infantiler Hämangiome bei Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten nur wenige Untersuchungen. Innerhalb dieser Untersuchungen gibt es jedoch keinen Hinweis auf wesentliche Veränderungen der Inzidenz über die Zeit. Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung von infantilen Hämangiomen sind: weibliches Geschlecht, niedriges Gewicht bei der Geburt (insbesondere <1500 g) und Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften. Eine beträchtliche Zu- oder Abnahme der Anzahl an Kindern mit weiblichem Geschlecht ist

nicht zu erwarten. Generell ist aber anzunehmen, dass die Anzahl der Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht, bei denen sich zum größten Teil um Frühgeborene handelt, zukünftig tendenziell zunehmen wird. Gleiches gilt für Mehrlingsschwangerschaften, da diese oftmals aus immer häufiger durchgeführten künstlichen Befruchtungen hervorgehen.

Eine wesentliche Abnahme der Inzidenz könnte sich jedoch über die Änderung der Geburtenraten ergeben. Aufgrund der variablen Geburtenrate in Deutschland möchte Pierre Fabre an dieser Stelle einen kurzen Überblick über die Geburtenentwicklung im Zeitraum von 1974-2012 geben (Abbildung 3-12) [60].

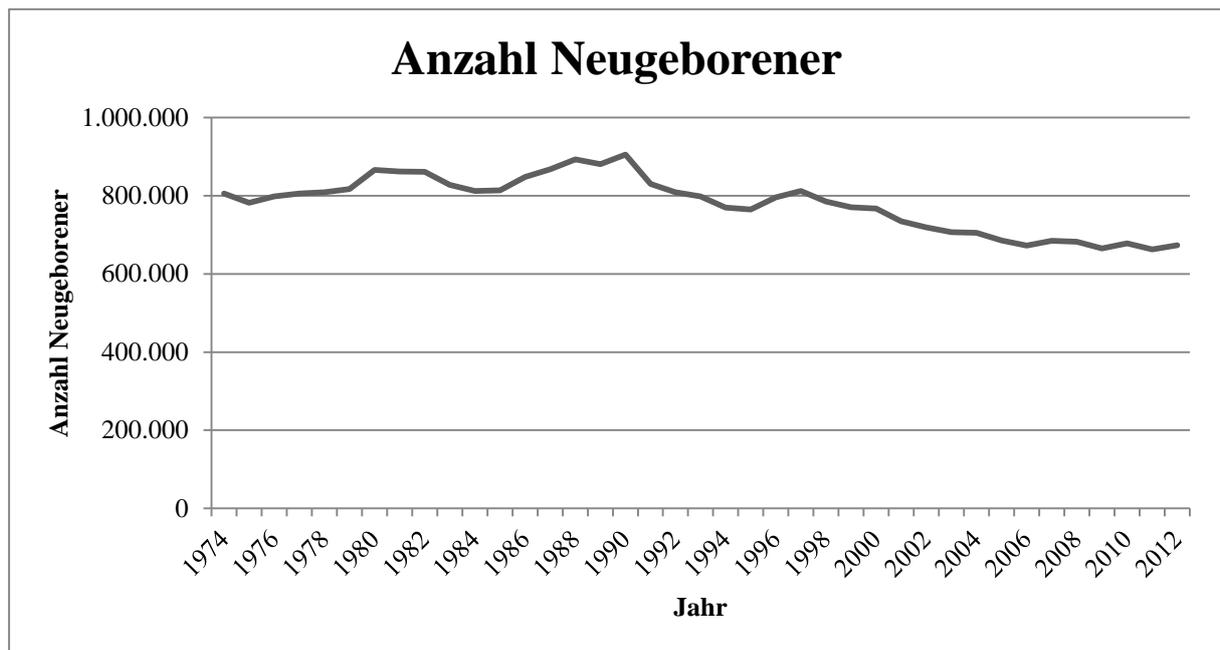


Abbildung 3-12: Geburtenentwicklung in Deutschland über den Zeitraum 1974-2012

Quelle: Statistisches Bundesamt 2014 [60]

Die Ergebnisse zeigen über den betrachteten Zeitraum von 38 Jahren eine tendenzielle Abnahme der Geburten in Deutschland. Betrachtet man allerdings nur den Zeitraum 2000-2012, so sinkt die Geburtenrate im Durchschnitt um 1,3% pro Jahr.

Es ist jedoch anzunehmen, dass sich die zu erwartende tendenzielle Zunahme der Mehrlingsschwangerschaften und der Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht mit der Abnahme der Geburtenrate in Deutschland gegenseitig relativieren. Da in der errechneten Spanne der Inzidenzrate zudem bereits eine Unsicherheit berücksichtigt wurde, wird den genannten Faktoren in ihrem Ausmaß kein wesentlicher Einfluss für die nächsten 5 Jahre zugesprochen (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz behandlungsbedürftiger proliferativer infantiler Hämangiome bei Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre

Population	Inzidenz				
	2015	2016	2017	2018	2019
Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	2,6-10%	2,6-10%	2,6-10%	2,6-10%	2,6-10%
davon behandlungsbedürftig	11-12%	11-12%	11-12%	11-12%	11-12%

Somit ist zusammenfassend bei der Inzidenz behandlungsbedürftiger, proliferativer infantiler Hämangiome bei Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten keine wesentliche Änderung in den nächsten fünf Jahren zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Hemangirol®	1.926 - 8.083	1.670 - 7.008

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der Neugeborenen in 2012 lag laut dem Statistischem Bundesamt bei 673.544 [60]. Dies ist die Grundpopulation, aus der sich die Zielpopulation und die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Berücksichtigung der in den Abschnitten 3.2.3.1-3.2.3.6 hergeleiteten Inzidenz der Erkrankung anhand der in Tabelle 3-6 dargestellten Kalkulationsschritte ermitteln lässt.

Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation „Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit behandlungsbedürftigem proliferativem infantilem Hämangiom“

Population (Inzidenz)	Anzahl [Absolut]
Neugeborene 2012	673.544
davon Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom (2,6-10%)	17.512 - 67.354
davon behandlungsbedürftig (11-12%)	1.926 - 8.083
Zielpopulation	1.926 - 8.083
davon GKV-versichert (86,7%)	1.670 - 7.008

Bei einer Inzidenz von 2,6% bis 10% weisen 17.512-67.354 der Säuglinge im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten ein proliferatives infantiles Hämangiom auf. Von diesen Kindern sind 11% bis 12% behandlungsbedürftig, hieraus ergibt sich eine Anzahl von 1.926-8.083 Patienten in der Zielpopulation von Hemangirol® inklusive Berücksichtigung von Unsicherheiten durch die Angabe von Spannen. Die Gesamtbevölkerung in Deutschland betrug 2011 80,3 Mio. [61], davon waren 69.637.000 Patienten in der GKV versichert (Mitglieder und mitversicherte Angehörige) [62], dies entspricht bzgl. der Gesamtbevölkerung einem Anteil von 86,7% . Mit diesem Anteil GKV-Versicherter entspricht die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 1.670-7.008 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Hemangirol®	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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet und ist der Fachinformation entnommen [1].

Der Zusatznutzen besteht prinzipiell für alle Patienten der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

3.2.6.1 Beschreibung der Erkrankung

Die Beschreibung der Erkrankung und die Beschreibung des therapeutischen Bedarfs stützt sich auf die aktuelle deutsche evidenzbasierte S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie [10]. Die Suche erfolgte

über die Homepage der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.; gesucht wurde die aktuellste Leitlinie zum Thema infantile Hämangiome. Suchzeitraum war Mai 2014.

Zusätzlich wurde eine unsystematische Freitextsuche in MEDLINE (www.pubmed.org) nach Reviews im Zusammenhang mit infantilen Hämangiomen durchgeführt; als Suchbegriff wurden bspw. "*clinical*", "*infantile hemangioma*" und "*review*" verwendet. Die Auswahl der relevanten Publikationen erfolgte nicht anhand vordefinierter systematischer Ein- und Ausschlusskriterien, sondern anhand des Informationsgehaltes zur Erkrankung in Abstract und/oder Titel. Suchzeitraum war Mai 2014. Ergänzend wurden weitere Artikel einbezogen, welche sich aus den bereits zuvor identifizierten relevanten Publikationen ergaben.

3.2.6.2 Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für die Anwendung von Hemangiol[®] wurde anhand der relevanten Angaben in der Fachinformation charakterisiert [1].

3.2.6.3 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Die relevanten Publikationen zur Herleitung des therapeutischen Bedarfs ergaben sich aus der in Abschnitt 3.2.6.1 beschriebenen Freitextsuche.

3.2.6.4 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Den epidemiologischen Daten liegen unterschiedliche Quellen zugrunde: Zum einen die oben genannte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie und die bereits in Abschnitt 3.1 genannten ergänzenden internationalen Leitlinien. Zum anderen wurden weitere durch eine zusätzliche unsystematische Literaturrecherche bei MEDLINE identifizierte Publikationen ergänzt. Als Suchbegriffe wurden bspw. "*prevalence*", „*incidence*“ oder „*epidemiology*“ in Kombination mit "*infantile hemangioma*" verwendet. Die Auswahl der relevanten Publikationen erfolgte auch hier nicht anhand vordefinierter systematischer Ein- und Ausschlusskriterien, sondern anhand des Informationsgehaltes zur Epidemiologie in Abstract und/oder Titel. Suchzeitraum war Mai 2014. Die Literaturverzeichnisse der Schlüsselpublikationen wurden auf weitere relevante Publikationen gescreent. Zum Anderen wurden die Publikationen um eine detaillierte Auswertung einer repräsentativen Stichprobe von Krankenkassenroutinedaten ergänzt [56].

3.2.6.5 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden die für Abschnitt 3.2.3 als relevant identifizierten Publikationen verwendet. Zusätzlich wurde für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV die vom G-BA vorgegebene Quelle und die Bevölkerungsstatistik berücksichtigt[62].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen all-

gemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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>.
2. Mulliken JB, Glowacki J (1982): Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plastic and reconstructive surgery*; 69(3):412-22.
3. 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.
4. 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.
5. Kilcline C, Frieden IJ (2008): Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatric dermatology*; 25(2):168-73.
6. 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*;
7. Syed SB (1999): Vascular birthmarks: update on presentation and management. *Current Paediatrics*; 9(1):20-6.
8. 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.
9. 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.
10. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (2012): Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter. [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/006-100.html>.
11. 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.
12. Kaplan P, Normandin J, Jr., Wilson GN, Plauchu H, Lippman A, Vekemans M (1990): Malformations and minor anomalies in children whose mothers had prenatal diagnosis: comparison between CVS and amniocentesis. *American journal of medical genetics*; 37(3):366-70.
13. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K (2011): Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : *JEADV*; 25(11):1245-53.
14. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE, Nicholas R, Kincannon J, et al. (2001): A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Archives of dermatology*; 137(5):559-70.
15. Chan YC, Giam YC (2005): Guidelines of care for cutaneous haemangiomas. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*; 34(1):117-23.

16. Léauté-Labrèze C (2013): Hémangiomes infantiles : actualités dans le traitement [Infantile hemangioma: Update and treatment]. *Archives de Pédiatrie*; 20(5):517-22.
17. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF (2013): Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics*; 131(1):99-108.
18. Mhanna A, Franklin WH, Mancini AJ (2011): Hepatic infantile hemangiomas treated with oral propranolol--a case series. *Pediatric dermatology*; 28(1):39-45.
19. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ (1999): Hemangiomas in Children. *New England Journal of Medicine*; 341(3):173-81.
20. 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.
21. Holland KE, Drolet BA (2013): Approach to the patient with an infantile hemangioma. *Dermatologic clinics*; 31(2):289-301.
22. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, et al. (2007): Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *The Journal of pediatrics*; 151(6):684-9, 9 e1.
23. 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.
24. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. (2013): Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*; 131(1):128-40.
25. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F (1997): Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *The Journal of pediatrics*; 131(4):643-6.
26. Rosenblatt A, Mathes EF, Rosbe KW (2012): Infantile hemangiomas: from pathogenesis to clinical features. *Research and Reports in Neonatology*; 2:55 - 64.
27. Bajaj Y, Kapoor K, Ifecho S, Jephson CG, Albert DM, Harper JI, et al. (2013): Great Ormond Street Hospital treatment guidelines for use of propranolol in infantile isolated subglottic haemangioma. *The Journal of laryngology and otology*; 127(3):295-8.
28. Herbreteau D, Brunereau L, Cottier J, Delhommiais A, Lorette G, Merland JJ, et al. (1997): [Hemangiomas and superficial vascular malformations of the head and neck. Classification, diagnosis, treatment]. (Hemangiomes et malformations vasculaires superficielles de la tete et du cou. Classification, diagnostic, traitement.). *Journal of neuroradiology Journal de neuroradiologie*; 24(4):274-90.
29. 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.
30. 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.
31. Bruckner AL, Frieden IJ (2003): Hemangiomas of infancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 48(4):477-93; quiz 94-6.
32. Kassirjian A, Zurakowski D, Dubois J, Paltiel HJ, Fishman SJ, Burrows PE (2004): Infantile hepatic hemangiomas: clinical and imaging findings and their correlation with therapy. *AJR American journal of roentgenology*; 182(3):785-95.

33. Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K (2013): Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plastic and reconstructive surgery*; 131(3):601-13.
34. Menezes MD, McCarter R, Greene EA, Bauman NM (2011): Status of propranolol for treatment of infantile hemangioma and description of a randomized clinical trial. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*; 120(10):686-95.
35. Hoornweg MJ, Grootenhuis MA, van der Horst CM (2009): Health-related quality of life and impact of haemangiomas on children and their parents. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*; 62(10):1265-71.
36. Weinstein JM, Chamlin SL (2005): Quality of life in vascular anomalies. *Lymphatic research and biology*; 3(4):256-9.
37. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (2013): Standardisierte Rezepturen. Eschborn: Govi Verlag.
38. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (2013): Positionspapier - Innovationen auf Basis bewährter Wirkstoffe. [Zugriff: Juli 2014]. URL: http://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Internet/Publikationen/Positionspapier/BPI-Positionspapier_-_Innovationen_auf_Basis_bewaehrter_Wirkstoffe_2013.pdf.
39. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. (2000): Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children. Bmj*; 320(7227):79-82.
40. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I (1998): Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *Bmj*; 316(7128):343-5.
41. 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.
42. Nunn A, Shah U, Ford J (2011): Giving propranolol tablets to infants with hemangiomas. *Journal of paediatrics and child health*; 47(12):927.
43. Food and Drug Administration (FDA) (2012): Consumer Health Information - The Special Risks of Pharmacy Compounding. [Zugriff: 31.05.2013]. URL: <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm107836.htm>.
44. Casiraghi A, Musazzi U, Franceschini I, Berti I, Paragò V, Cardosi L, et al. Is splitting propranolol tablet safe for pediatric use? Results from an experimental test. 12th ESPD Congress; Kiel2014.
45. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union (2006): VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 - Über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. [Zugriff: Juli 2014]. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf.
46. 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.
47. 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.

48. Pierre Fabre Dermatologie (2014): Hemangirol® 3,75 mg/ml - Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
49. Pierre Fabre Dermatologie (2014): Hemangirol® (Propranolol) Leitfaden für Angehörige und Betreuer/Pflegepersonen.
50. European Medicines Agency (EMA) (2014): Hemangirol recommended for the treatment of proliferating infantile haemangioma. [Zugriff: 21.02.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/02/news_detail_002030.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
51. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, van der Horst CM (2012): The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatric and perinatal epidemiology*; 26(2):156-62.
52. Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF (2012): A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *The Journal of pediatrics*; 161(2):240-5.
53. Maguiness SM, Frieden IJ (2010): Current management of infantile hemangiomas. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 29(2):106-14.
54. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, et al. (2013): Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *The British journal of dermatology*; 170(4):907-13.
55. Dickison P, Christou E, Wargon O (2011): A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatric dermatology*; 28(6):663-9.
56. Gesundheitsforen Leipzig (2014): Versorgungsanalysen Hämangiom.
57. Enjolras O, Gelbert F (1997): Superficial hemangiomas: associations and management. *Pediatric dermatology*; 14(3):173-9.
58. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. (2007): Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *The Journal of pediatrics*; 150(3):291-4.
59. Pratt AG (1953): Birthmarks in infants. *AMA archives of dermatology and syphilology*; 67(3):302-5.
60. Statistisches Bundesamt (2012): Bevölkerung - Anzahl der Geborenen in Deutschland. [Zugriff: Juli 2014]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/lrb-ev04.html>.
61. Statistisches Bundesamt (2014): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. [Zugriff: 13.08.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=DF3F489870868158A4F2B22AF188A382.cae2.
62. Bundesministerium für Gesundheit (2012): Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: Juli 2014]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Wie in Abschnitt 3.2.5 dargestellt, liegt für die gesamte Zielpopulation ein therapeutisch relevanter Zusatznutzen vor, daher wird zur Ermittlung der Therapiekosten keine Unterscheidung zwischen der Zielpopulation und der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vorgenommen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Hemangiol[®] hat der Gemeinsame Bundesausschuss festgelegt als:

- „Eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung.“

Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.“

Wie in Abschnitt 3.1.2 erläutert, kommen zur Behandlung infantiler Hämangiome neben dem zu bewertenden Arzneimittel Hemangiol[®], ein abwartendes Vorgehen oder medikamentöse Therapien mit Prednisolon, Interferon-alfa, Vincristin und Cyclophosphamid in Frage. Als nicht medikamentöse Therapien stehen Laser-, Kryo- und die operative Therapie zur Verfügung.

Dabei existiert neben dem abwartenden Vorgehen keine weitere Therapieoption, die in dem hier betrachteten Indikationsgebiet „Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern“ zugelassen ist, sodass abwartendes Vorgehen die einzige Therapie ist, die als patientenindividuelle Behandlung - formal gesehen - in Frage kommt.

Trotz fehlender Zulassung werden aber alle genannten Therapieoptionen in der Versorgungsrealität eingesetzt, was auch den Empfehlungen der aktuellen S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindalter“ von 2012 entspricht.

Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten werden die Kosten aller Therapieoptionen aufgeführt. Dazu zählen neben dem zu bewertenden Arzneimittel Hemangiol[®] und dem abwartenden Vorgehen die medikamentösen Therapien mit Dexamethason (als Prednisolonäquivalent), Interferon-alfa, Vincristin und Cyclophosphamid, sowie Laser-, Kryo- und operative Therapie als nicht-medikamentöse Verfahren

Das gewählte Vorgehen trägt den Besonderheiten der hier betrachteten pädiatrischen Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern mit infantilem Hämangiom Rechnung.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Hemangirol® (Propranolol)	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert	2-mal täglich für 6 Monate	182,4	1
Therapiealternativen				
Dexamethason* (z. B. InfectoDexaKrupp® 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>)	1-mal täglich maximal-dosiert über 14 Tage, danach ausschleichen der Medikation über ca. 6 Wochen	60,8	1
IFN-alfa (z. B. Roferon®-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-mal wöchentlich über 6 Monate	78	1
Vincristin (z. B. Vincristin Liquid, L® oder CELL-CRISTIN 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>)	1-mal wöchentlich i.v. über 4 – 6 Monate	17,2 – 25,8	1
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan®)	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen	1-mal täglich über 3 Tage	3	1

¹ Bei den hier dargestellten Therapien handelt es sich um kontinuierliche Behandlungen über einen begrenzten Zeitraum. Daher wird jeder Behandlungstag als einzelne Behandlung angesehen. Die Multiplikation der Spalten „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ und „Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen“ ergibt den in Tabelle 3-5 dargestellten Wert „Behandlungstage pro Patient pro Jahr“

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert (Leitlinien-gemäß im <i>Off-Label-Use</i>)			
Abwartendes Vorgehen	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	Kontinuierlich	365	1
Laser-Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	4 – 5-mal im Abstand von 14 Tagen	4 – 5	1
Kryo-Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	3 – 4-mal im Abstand von 14 Tagen	3 – 4	1
Operative Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	1	1	1
<p>* Die aktuelle S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kindesalter“ spricht von Prednisolonäquivalent [1]. Hier wurde stellvertretend für diese Klasse ein Präparat in einer Darreichungsform (Saft) gewählt, die in Bezug auf das Alter der Patienten zwar geeignet aber nicht explizit als Kinderarzneimittel zugelassen ist.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.1.1 Definition von Zeiträumen

Da es sich bei den hier relevanten Therapien nicht um Dauertherapien handelt, erfolgt zunächst eine Festlegung der einzelnen Zeiträume (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Definition von Zeiträume

Zeitraum	In Wochen	In Tagen
1 Jahr	52,14	365
½ Jahr	26	182,4
1 Monat	4,3	30,4

Die Rationale hinter den Werten in der Tabelle ist folgende: Ein Jahr hat 365 Tage, damit hat jeder Monat im Durchschnitt 30,4 Tage. Daraus ergeben sich für sechs Monate 182,4 Tage. Für ein Quartal werden 13 Wochen angenommen, daraus ergeben sich im Durchschnitt 4,3 Wochen pro Monat.²

3.3.1.2 Bezugsquellen für die Herleitung der Behandlungsdauer

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Hemangiol[®] entspricht der Vorgabe aus der Fachinformation [2]. Die Behandlungsmodi der systemischen Therapieverfahren wie Kortikosteroide, Zytostatika wie Vincristin, Cyclophosphamid oder IFN-alfa wurden den aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel sowie der aktuellen S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kindesalter“ entnommen, da alle angesprochenen systemischen Therapien aktuell „Off Label“ eingesetzt werden [1, 3-6]. Für die nicht-medikamentösen Therapieverfahren abwartendes Vorgehen, Laser-, Kryo- und operative Therapie wurde der Behandlungsmodus ebenfalls der aktuellen S2k-Leitlinie entnommen [1].

3.3.1.3 Behandlungsdauer Hemangiol[®]

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Hemangiol[®] entspricht der Vorgabe aus der Fachinformation [2]. Hemangiol[®] darf bei Kindern unter 5 Wochen Lebensalter nicht angewendet werden. Die Therapie mit Propranolol wird laut Anwendungsgebiet daher begonnen, wenn die Kinder zwischen 5 Wochen und 5 Monaten alt sind. Die Fachinformation zu Hemangiol[®] empfiehlt zum Behandlungsmodus, dass die therapeutische Tagesdosis aufgeteilt in zwei Gaben (je die Hälfte der therapeutischen Tagesdosis) einmal morgens und einmal am späten Nachmittag verabreicht werden soll. Zwischen den beiden Einnahmen muss ein zeitlicher Abstand von mindestens neun Stunden liegen. Das Arzneimittel ist dabei während oder kurz nach einer Nahrungsaufnahme einzunehmen. Das Präparat soll über 6 Monate angewendet werden, d.h. 182,4 Tage [2].

3.3.1.4 Behandlungsdauer Dexamethason

Bewährt hat sich der Einsatz von Kortikosteroiden in einer anfänglichen Dosierung von 2-5 mg Prednisolonäquivalent/kg KG/Tag [7]. Die Ansprechrate liegt laut Literatur abhängig von der Dosis bei 65-85%, die Therapie ist über zwei Wochen mit anschließender langsamer Dosisreduktion über mehrere Wochen je nach Therapieschema erforderlich. Bei zu rascher Do-

² Diese Annahmen wurden aus rechnerischen Praktikabilitätsgründen angenommen, es sind auch andere Rationales denkbar.

sisreduktion ist erneutes Wachstum (*Rebound*) möglich [1]. Bei den hier betrachteten Patienten (Säuglinge) ist die relevante Darreichungsform eine Lösung zum Einnehmen. Für sie wird üblicherweise auf Dexamethason zurückgegriffen [5]. Das Anwendungsschema wird gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie [1] wie folgt interpretiert: 14 Tage wird mit der angegebenen Höchstdosis therapiert, um dann die Therapie langsam auszuschleichen, wobei eine Gesamtdauer von ca. zwei Monaten angenommen wurde. Daraus ergeben sich zweimal 30,4 Therapietage, also 60,8 Therapietage.

3.3.1.5 Behandlungsdauer IFN-alfa

Von der Therapie mit IFN-alfa wird wegen der Nebenwirkungen (Irritabilität, Neutropenie, erhöhte Leberwerte, spastische Diplegie in 25-30%) eher abgeraten. Sie ist – sofern indiziert – nie als Monotherapie, sondern in Kombination mit systemischen Steroiden einzusetzen. Hier wird ebenfalls aus den oben genannten Gründen auf Dexamethason zurückgegriffen. Die aktuelle S2k-Leitlinie empfiehlt eine langsame Steigerung bis hin zur therapeutischen Höchstdosis [1]. Sie geht von vierwöchigen Steigerungsintervallen in zwei Schritten aus mit einer Initialdosis von 1 Mio. I.E./m² KO bis hin zu 3 Mio. I.E./m² KO [1]. Da die Leitlinie aber nur Aussagen zur Dosierung, nicht aber zum Behandlungsintervall oder der angezeigten Therapiedauer macht, wird hierzu auf die Angaben in der Fachinformation von Roferon-A[®] im Anwendungsgebiet „Chronische Hepatitis C“ zurückgegriffen [8]. Hier heißt es, dass Roferon-A[®] über ein halbes Jahr dreimal wöchentlich subkutan injiziert werden soll [3]. Bei 26 Wochen im halben Jahr und 3 Applikationen pro Woche ergeben sich 78 Anwendungen pro Patient.

3.3.1.6 Behandlungsdauer Vincristin

Ist der Verlauf trotz konsequenter Propranolol- und/oder Kortison-Therapie foudroyant, sind Zytostatika trotz fehlender gesicherter Erkenntnisse als ultima ratio einsetzbar. Dabei kommt laut S2k-Leitlinie Vincristin einmal wöchentlich intravenös über 4 bis 6 Monate zum Einsatz. Die Anwendung erfolgt niedrig dosiert im Sinne einer metronomischen antiangiogenen Therapie [1]. Auf die Fachinformation kann hier nur bedingt zurückgegriffen werden, da sich der Einsatz dieser Substanz in der Indikation des proliferativen infantilen Hämangioms außerhalb des jeweiligen Anwendungsgebiets befindet und so Therapiemodus und auch Dosierung anhand der Angaben in der relevanten S2k-Leitlinie bestimmt wurden [1]. Danach ist Vincristin einmal wöchentlich über 4-6 Monate anzuwenden. Bei angenommenen 4,3 Wochen pro Monat ergeben sich hier 17,2 – 25,8 Anwendungen von Vincristin.

3.3.1.7 Behandlungsdauer Cyclophosphamid

Eine Behandlung mit Cyclophosphamid kommt gemäß S2k-Leitlinie einmal täglich über 3 Tage in Frage [1]. Wie bei Vincristin erfolgt der Einsatz dieser Substanz ebenfalls außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes. Daher wurden der Therapiemodus und die Dosierung für Cyclophosphamid ebenfalls anhand der Angaben in der relevanten S2k-Leitlinie bestimmt [1]. So ist Cyclophosphamid einmal täglich über 3 Tage anzuwenden. Es ergeben sich somit 3 Anwendungen von Cyclophosphamid.

3.3.1.8 Behandlungsdauer abwartendes Vorgehen

Das abwartende Vorgehen wird kontinuierlich (d. h. 365 Tage) eingesetzt und zwar so lange, bis der Nutzen den zu erwartenden Schaden nicht mehr überwiegt [1]. Vor allem in der frühen Proliferationsphase in den ersten 6 Wochen erlaubt das abwartende Vorgehen eine genauere Charakterisierung des infantilen Hämangioms, eine Differenzierung von anderen Läsionarten sowie eine Determinierung der Läsionen, die zu einer funktionellen Einschränkung oder einer dauerhaften Deformierung führen (Krankheitsbild siehe Abschnitt 3.2.1). Allerdings ist eine engmaschige Kontrolle erforderlich, um Komplikationen frühzeitig feststellen und ein notwendiges Therapieregime einleiten zu können [9].

3.3.1.9 Behandlungsdauer Laser-Therapie

Der Einsatz der *Flashlamp-Pulsed Dye Laser* (FPDL-) oder *Intense-Pulsed-Light* (IPL)-Therapie ist in der Regel bei planen Läsionen indiziert. Der cw-Nd:YAG-Laser mit größerer Eindringtiefe ist perkutan unter Eiskühlung und in Sonderfällen intraläsional über Quartzfasern einsetzbar. Ziel der Behandlung kann auch die Reduktion des Volumens sehr großer Hämangiome vor einem geplanten operativen Eingriff sein [1]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sich die Anzahl nötiger Laserbehandlungen je nach eingesetzter Technik zwischen einer und zwölf Anwendungen bewegt [10-12]. Nach Befragung verschiedener Kliniker des Fachbereiches Pädiatrie durch Pierre Fabre ergibt sich eine im deutschen Versorgungsalltag realistische Anzahl von 4 – 5 Anwendungen im Abstand von je circa 14 Tagen.

3.3.1.10 Behandlungsdauer Kryo-Therapie

Die Kryo-Therapie ist bei -30 Grad (elektrisch erzeugt) oder bei -196 Grad (flüssiger Stickstoff) möglich. Sie wird im Kontaktverfahren mit einer Eindringtiefe von 2 mm bis maximal 4 mm (abhängig von der möglichen Kompression des Hämangioms) und pro behandeltem Areal über 10-15 Sekunden (elektrisch) respektive 5-10 Sekunden (Stickstoff) appliziert und ist für die Behandlung von kleinen, planen Hämangiomen mit einer Fläche bis zu max. 1 cm Durchmesser etabliert [1]. Eine Dissertation, die Behandlungsergebnisse kutaner Hämangiome differenziert nach Therapien untersuchte, kommt im Therapiearm zur Kryo-Therapie³ zu dem Ergebnis, dass bei 99,1 % der Patienten maximal 4 Anwendungen ausreichend waren, wobei der Median bei 2 Anwendungen lag [13]. Bei einer Befragung verschiedener Kliniker des Fachbereiches Pädiatrie ermittelte Pierre Fabre für den deutschen Versorgungsalltag eine Anzahl von 3 – 4 Anwendungen im Abstand von je circa 14 Tagen.

3.3.1.11 Behandlungsdauer operative Therapie

Die Operation ist mit wenigen Ausnahmen keine primäre Therapie. Sie kommt primär indiziert dann in Betracht, wenn Komplikationen drohen, die durch konservative Verfahren nicht zu beherrschen sind, bei akut drohendem Funktionsverlust (Augen, Lippen) sofern technisch möglich oder wenn hierdurch eine einmalige Therapie möglich wird [1].

³ Altersmedian zu Beginn der Therapie lag bei 5 Monaten (1 – 175 Monate)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Hemangirol® (Propranolol)	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert	2-mal täglich für 6 Monate	182,4
Therapiealternativen			
Dexamethason (z. B. Infecto-DexaKrupp® 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>)	1-mal täglich in der maximalen Dosis über 14 Tage, danach ausschleichen der Medikation über ca. 6 Wochen	60,8
IFN-alfa (z. B. Roferon®-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-mal wöchentlich über 6 Monate	78
Vincristin (z. B. Vincristin Liquid, L® 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>)	1-mal wöchentlich i.v. über 4 – 6 Monate	17,2 – 25,8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan®)	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert (Leitliniengemäß im <i>Off-Label-Use</i>)	1-mal täglich über 3 Tage	3
Abwartendes Vorgehen	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	Kontinuierlich	365
Laser-Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	4 – 5-mal im Abstand von 14 Tagen	4 – 5
Kryo-Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	3 – 4-mal im Abstand von 14 Tagen	3 – 4
Operative Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	1	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

Die hier dargestellten Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlung pro Patient pro Jahr mit der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen aus Tabelle 3-8.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben

Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD*; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Hemangirol® (Propranolol)	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert	182,4	Initial: 1 Wo. 1 mg/kg KG/Tag dann 1 Wo. 2 mg/kg KG/Tag; Erhaltung: 3 mg/kg KG/Tag	Durchschnittsverbrauch/Tag: ¹ 18,2 mg – 22,8 mg ; Durchschnittsverbrauch gesamt: 3.325,5 mg – 4.161,1 mg (Spanne: Gewicht)
Therapiealternativen				
Dexamethason (z. B. Infecto-DexaKrupp® 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>)	60,8	Initial: 2 – 5 mg/kg KG/Tag für 14 Tage dann 6 Wo. ausschleichen mit im Mittel halber Dosierung	Durchschnittsverbrauch/Tag: ¹ 0,9 mg – 3,4 mg; (Spanne: Gewicht) Durchschnittsverbrauch gesamt: 54,6 mg – 206,6 mg (Spanne: Gewicht und Dosierung)
IFN-alfa (z. B. Roferon®-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>)	78	3-mal wö. Initial: 1 Mio U/m ² KO über 4 Wo., dann 2 Mio U/m ² KO über 4 Wo.; Erhaltung: 3 Mio U/m ² KO über 18 Wo.	Durchschnittsverbrauch/Gabe: ¹ 0,856 Mio. I.E. – 1,014 Mio. I.E.; Durchschnittsverbrauch gesamt – tatsächlich: 66,798 Mio. I.E. – 79,065 Mio. I.E.; Durchschnittsverbrauch gesamt – inkl. Verwurf: 234 Mio. I.E. (Spanne: Gewicht)
Vincristin (z. B. Vincristin Liquid, L® oder CELL-CRISTIN 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>)	17,2 – 25,8	0,05 mg/kg KG 1-mal wö. über 4 – 6 Monate	Durchschnittsverbrauch/Gabe: ¹ 0,255 mg – 0,44 mg (Spanne: Gewicht); Durchschnittsverbrauch gesamt: 4,88 mg – 10,42 mg (Spanne: Gewicht und Thera-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD*; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
				piedauer)
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan®)	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	10 mg/kg KG 1-mal tgl. über 3 Tage	Durchschnittsverbrauch/Tag: ¹ 45 mg – 72 mg; (Spanne: Gewicht) Durchschnittsverbrauch gesamt – tatsächlich: 135 mg – 216 mg Durchschnittsverbrauch gesamt – inkl. Verwurf: 600 mg (Spanne: Gewicht)
Abwartendes Vorgehen	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	365	-	-
Laser-Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	4 – 5	1	4 – 5 (Spanne: Therapiezyklen)
Kryo-Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	3 – 4	1	3 – 4 (Spanne: Therapiezyklen)
Operative Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	1	1	1
* Angabe der DDD entfällt (siehe Abschnitt 3.3.2.1.1) [14]				
¹ Ergänzend zu dem hier geforderten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde zusätzlich der Durchschnittsverbrauch/Tag oder /Gabe dargestellt				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind

(z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

3.3.2.1 Grundsätzliche Annahmen für die Berechnung des Verbrauchs

Im Folgenden werden zunächst grundsätzliche Annahmen erläutert, welche die Grundlage für die Berechnung des jeweiligen Verbrauchs darstellen.

3.3.2.1.1 Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauch in DDD

Die Angabe der DDD ist im vorliegenden Kontext nicht sinnvoll, da es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel um ein PUMA und bei der zu betrachtenden Zielpopulation um Kleinkinder handelt und die DDD als „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Wirkstoffes bei Erwachsenen“ definiert ist [14].

3.3.2.1.2 Ermittlung des Verbrauchs anhand des Gewichts und der Körperoberfläche

Die Verbrauchsspannen bei fast allen hier betrachteten systemischen Therapien ergeben sich aus der Dosierung nach Gewicht oder Körperoberfläche, das bei Säuglingen und Kleinkindern im betrachteten Therapiezeitraum durch das starke Wachstum im ersten Lebensjahr stark differiert. Deshalb wird im Folgenden eine Differenzierung anhand der WHO-Übersicht zur Gewichtsverteilung bei kleinen Kindern in fünf altersbedingten Gewichts- bzw. Oberflächenklassen vorgenommen [15, 16]:

- 1) Altersklasse (P1): Therapiebeginn ab dem 1. Lebensmonat
- 2) Altersklasse (P2): Therapiebeginn ab dem 2. Lebensmonat
- 3) Altersklasse (P3): Therapiebeginn ab dem 3. Lebensmonat
- 4) Altersklasse (P4): Therapiebeginn ab dem 4. Lebensmonat
- 5) Altersklasse (P5): Therapiebeginn ab dem 5. Lebensmonat

Darauf aufbauend wurden die hier benötigten Dosierungsgrundlagen durchschnittliches Körpergewicht (KG) und Körperoberfläche (KO) ermittelt und für die Berechnung der Dosierung aller systemischen Therapien verwandt. Die Ergebnisse für die einzelnen Lebensmonate kann folgender Tabelle 3-12 entnommen werden:

Tabelle 3-12: Referenzwerte der Körpermaße zur Bestimmung des Arzneimittelverbrauchs

WHO	Gewicht (kg)		Durchschnittsgewicht (kg) ¹	Größe (cm)		Durchschnittsgröße (cm) ¹	Durchschnittskörperoberfläche* (m ²)
	Mädchen	Jungen		Mädchen	Jungen		
ab 1 Monat (mind. 5 Wo.)	4,35	4,65	4,5	54,2	54,8	54,5	0,261
ab 2 Monate	5,20	5,55	5,4	57,0	58,5	57,7	0,294
ab 3 Monate	5,80	6,40	6,1	59,8	61,5	60,6	0,320
ab 4 Monate	6,50	7,00	6,7	62,1	63,8	62,9	0,342

ab 5 Monate	6,90	7,50	7,2	64,0	65,8	64,9	0,360
ab 6 Monate	7,30	7,95	7,6	65,8	67,5	66,6	0,375
ab 7 Monate	7,70	8,30	8,0	67,2	69,2	68,2	0,389
ab 8 Monate	8,00	8,60	8,3	68,8	70,5	69,6	0,401
ab 9 Monate	8,30	8,90	8,6	70,2	72,0	71,1	0,412
ab 10 Monate	8,50	9,20	8,8	71,8	73,5	72,6	0,421

*Die Durchschnittskörperoberfläche berechnet sich wie folgt: $KO (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Gewicht (kg)} \times \text{Körpergröße (cm)}}{3.600}}$ [17]

¹ Für die Ermittlung des Durchschnittsgewichts und der Durchschnittsgröße wurde der jeweilige geschlechtergewichtete Mittelwert über die WHO-Angaben in der entsprechenden Altersklasse gebildet (Mädchen 51 %, Jungen 49 %) und wird gerundet dargestellt.

3.3.2.2 Verbrauch Hemangiol[®]

Für die Ermittlung des Verbrauchs von Hemangiol[®] sind aufgrund der Therapiedauer von sechs Monaten Gewichtsangaben für die folgenden Zeiträume relevant:

P1: Therapie mit Propranolol von Lebensmonat 1 –6

P2: Therapie mit Propranolol von Lebensmonat 2 –7

P3: Therapie mit Propranolol von Lebensmonat 3 –8

P4: Therapie mit Propranolol von Lebensmonat 4 –9

P5: Therapie mit Propranolol von Lebensmonat 5 –10

Bei der Behandlung mit Hemangiol[®] wird die finale Dosierung von 3 mg/kg KG/Tag über eine Titration erreicht. Die Behandlung beginnt mit einer initialen einwöchigen Dosis von 1 mg/kg KG/Tag, in der folgenden Woche erfolgt die Gabe von 2 mg/kg KG/Tag und im Anschluss ab der dritten Therapiewoche von 3 mg/kg KG/Tag bis zum Abschluss der Therapie nach 6 Monaten. Daraus ergeben sich für die einzelnen Therapiemonate folgende Verbräuche (Tabelle 3-13):

Tabelle 3-13: Bestimmung des Hemangiol[®]-Arzneimittelverbrauchs

Alter bei Therapiebeginn in Monaten	Verbrauch / Tag 1. Titrationsphase (1 mg/kg)*	Verbrauch / Tag 2. Titrationsphase (2 mg/kg)*	Verbrauch / Tag Erhaltungsphase (3 mg/kg)*	Durchschnittsverbrauch insgesamt (mg)
1 (P1)	4,5	9,0	13,5	3.325,5
2 (P2)	5,4	10,8	16,2	3.542,6
3 (P3)	6,1	12,2	18,3	3.781,6
4 (P4)	6,7	13,4	20,1	3.987,8
5 (P5)	7,2	14,4	21,6	4.161,1
6	-	-	22,8	-
7	-	-	24,0	-
8	-	-	24,9	-
9	-	-	25,8	-
10	-	-	26,4	-

* Die der Verbrauchsberechnung zu Grunde liegenden Gewichtsangaben können aus Tabelle 3-12 entnommen werden

Der Durchschnittsverbrauch berechnet sich damit bei einem Kind, das bei Therapiebeginn ein Monat alt ist (P1), wie folgt:

Durchschnittsverbrauch von 3.325,5 mg =

1 Woche: 4,5 mg * 7,0 Tage +

2 Woche: 9,0 mg * 7,0 Tage +

Rest 1. Monat: 13,5 mg * 16,4 Tage +

2. Monat: 16,2 mg * 30,4 Tage +

3. Monat: 18,3 mg * 30,4 Tage +

4. Monat: 20,1 mg * 30,4 Tage +

5. Monat: 21,6 mg * 30,4 Tage +

6. Monat: 22,8 mg * 30,4 Tage

Für die Altersklassen P2 bis P5 erfolgt die Rechnung analog. Damit ergibt sich aus dem minimalen und maximalen Durchschnittsverbrauch eine Verbrauchsspanne von 3.325,5 mg bis 4161,1 mg. Die Dosierung einer 120 ml-Flasche Hemangiol[®] entspricht 3,75 mg/ml, demnach enthält eine Flasche 450 mg Wirkstoff. Hieraus folgt ein Flaschenverbrauch von 7,39 – 9,25 Flaschen ($3.325,5 \text{ mg} / 450 \text{ mg} = 7,39$ Flaschen bzw. $4.161,1 \text{ mg} / 450 \text{ mg} = 9,25$ Flaschen), siehe auch Tabelle 3-17.

3.3.2.3 Verbrauch Dexamethason

Die aktuelle S2k-Leitlinie beschreibt, dass sich der Einsatz von Kortikosteroiden in einer anfänglichen Dosierung von 2-5 mg Prednisolonäquivalent/kg KG/Tag bewährt hat. Zwar hat Prednisolon eine Zulassung für schnell und verdrängend wachsende kavernöse Hämangiome, das deckt aber nur einen Teil des Anwendungsgebietes „infantiles Hämangiom“ ab. Daneben gibt es Prednisolon als Tablette, Augensalbe oder Injektion [18, 19]. Bei der hier betrachteten Patientenaltersgruppe von Kleinkindern ist die geeignete Darreichungsform eine Lösung zum Einnehmen. Hier wird üblicherweise auf ein Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Dexamethason zurückgegriffen. In der relevanten Darreichungsform gibt es lediglich ein Präparat, InfectoDexaKrupp® 2 mg/5 ml-Saft. Dexamethason wirkt etwa 10-20-fach stärker als Kortisol am Glucokortikoidrezeptor. Das wird mittels der Angaben von Rheuma-online wie folgt operationalisiert:

- 2mg Prednisolon entsprechen 0,3 mg Dexamethason und
- 5mg Prednisolon entsprechen 0,75 mg Dexamethason [7]

Daraus ergibt sich für Dexamethason eine Verbrauchsspanne von im Minimum 0,3 mg/kg KG/Tag bis im Maximum 0,75 mg/kg KG/Tag. Daraus ergeben sich für die einzelnen Therapiemonate folgende Verbräuche (Tabelle 3-14):

Tabelle 3-14: Bestimmung des Dexamethason-Arzneimittelverbrauchs

Alter bei Therapiebeginn in Monaten	Verbrauch pro Tag (mg) (0,3 mg) ^{1*}	Verbrauch pro Tag (mg) (0,75 mg) ^{2*}	Durchschn. Tagesverbrauch Ausschleichphase (0,3 mg) ^{1,3*}	Durchschn. Tagesverbrauch Ausschleichphase (0,75 mg) ^{2,3*}	Durchschn. Verbrauch insgesamt (0,3 mg) ^{1,3*}	Durchschn. Verbrauch insgesamt (0,75 mg) ^{2,3*}
1 (P1)	1,35	3,38	0,675	1,690	54,6	136,7
2 (P2)	1,62	4,05	0,810	2,025	63,8	159,6
3 (P3)	1,83	4,58	0,915	2,290	71,2	178,2
4 (P4)	2,01	5,03	1,005	2,515	77,5	193,8
5 (P5)	2,16	5,40	1,080	2,700	82,6	206,6
6	2,28	5,70	1,140	2,850	-	-

* Die der Verbrauchsberechnung zu Grunde liegenden Gewichtsangaben können aus Tabelle 3-12 entnommen werden.

¹ 0,3 mg/kg KG/Tag = 2 mg Prednisolon-Äquivalent.

² 0,75 mg/kg KG/Tag = 5 mg Prednisolon-Äquivalent

³ Annahme: Wenn am Beginn des 6-wöchigen Ausschleichprozesses die Maximaldosis und am Ende 0 mg stehen, ergibt sich, dass im Durchschnitt über die Zeit die halbe Maximaldosis verabreicht wurde. Diese Annahme wird zur Vereinfachung der Darstellung an dieser Stelle gewählt.

Wie in Tabelle 3-8 dargestellt ist Dexamethason 1-mal täglich maximal- (0,75 mg/kg KG/Tag) oder minimal-dosiert (0,3 mg/kg KG/Tag) über 14 Tage anzuwenden, danach folgt eine Ausschleichphase der Medikation (halbe Dosis) über ca. 6 Wochen. Der Durchschnitts-

verbrauch berechnet sich bei einem Kind, dass bei Therapiebeginn das Therapiemindestalter aufweist und mit der Minimaldosis von 0,3 mg/kg KG/Tag behandelt wird, damit wie folgt:

Durchschnittsverbrauch von 54,6 mg =

2 Wochen: 1,35 mg * 14,0 Tage +

Rest 1. Monat: 0,675 mg * 16,4 Tage +

2. Monat: 0,810 mg * 30,4 Tage

Für die Altersklassen P2 bis P5 erfolgt die Rechnung analog. Damit ergibt sich aus dem minimalen und maximalen Durchschnittsverbrauch eine Verbrauchsspanne von 54,6 mg (P1 mit 0,3 mg als minimaler Dosierung) bis 206,6 mg (P5 mit 0,75 mg als maximaler Dosierung). Die Dosierung einer 30 ml-Flasche InfectoDexaKrupp® entspricht 2 mg/5 ml, demnach enthält eine Flasche 12 mg Wirkstoff. Hieraus folgt ein Flaschenverbrauch von 4,55-17,22 Flaschen (Tabelle 3-17).

3.3.2.4 Verbrauch Interferon-alfa

Die Interferon-alfa-Therapie ist, sofern indiziert, langsam zu steigern. Initial sollte laut der aktuellen S2k-Leitlinie eine Dosis von 1 Mio. I.E./m² KO begonnen werden, die dann über Wochen auf 3 Mio. I.E./m² KO gesteigert wird [1]. Aus den Angaben werden bei einer Therapiedauer von 6 Monaten (26 Wochen) Dosissteigerungen im 4-Wochen-Intervall angenommen. Daraus ergeben sich für die einzelnen Therapiemonate folgende Verbräuche:

Tabelle 3-15: Bestimmung des Interferon-alfa-Arzneimittelverbrauchs

Alter bei Therapiebeginn in Monaten	Verbrauch pro Gabe in Mio. I.E. (1 Mio I.E./m ² KO/Gabe)*	Verbrauch pro Gabe in Mio. I.E. (2 Mio I.E./m ² KO/Gabe)*	Verbrauch pro Gabe in Mio. I.E. (3 Mio I.E./m ² KO/Gabe)*	Durchschnittsverbrauch insgesamt (Mio. I.E.)
1 (P1)	0,261	-	-	66,798
2 (P2)	0,294	0,588	-	70,608
3 (P3)	0,320	0,640	0,960	73,833
4 (P4)	0,342	0,684	1,026	76,644
5 (P5)	0,360	0,720	1,080	79,065
6	-	0,750	1,125	-
7	-	-	1,167	-
8	-	-	1,203	-
9	-	-	1,236	-
10	-	-	1,263	-

* Die der Verbrauchsberechnung zu Grunde liegenden Körperoberflächenangaben können aus Tabelle 3-12 entnommen werden

Der Durchschnittsverbrauch berechnet sich bei einem Kind, dass bei Therapiebeginn das Therapiemindestalter aufweist damit wie folgt:

Durchschnittsverbrauch von 66,798 Mio. I.E.=

<i>1. Monat:</i>	0,261 Mio. I.E. * 3 Gaben * 4 Wochen +
<i>2. Monat:</i>	0,588 Mio. I.E. * 3 Gaben * 4 Wochen +
<i>Resttherapiezeit:</i>	Mittelwert aus 18 Wochen * (0,960 Mio. I.E. * 3 Gaben + 1,026 Mio. I.E. * 3 Gaben + 1,080 Mio. I.E. * 3 Gaben + 1,125 Mio. I.E. * 3 Gaben)

Für die Altersklassen P2 bis P5 erfolgt die Rechnung analog. Damit ergibt sich aus dem minimalen und maximalen Durchschnittsverbrauch eine Verbrauchsspanne von 66,798 Mio. I.E. (P1) bis 79,065 Mio. I.E. (P5).

Bei dem hier betrachteten IFN-alfa Präparat handelt es sich bei der kleinsten Wirkstärke um eine Fertigspritze mit einem Inhalt von 3 Mio. I.E. Somit wird auch bei einer geringeren Dosis (bspw. 0,261 Mio. I.E. bei P1) eine Fertigspritze verbraucht, Residuen sind direkt zu verworfen. Hieraus ergibt sich bei einer Therapiedauer von 26 Wochen und 3 Gaben pro Woche ein Verbrauch von 78 Einheiten à 3 Mio. I.E. [1]. Eine Packung Roferon-A[®] enthält 30 Fertigspritzen mit jeweils 3 Mio. I.E., bei 78 Einheiten ergibt sich ein Verbrauch von 2,6 Packungen Roferon-A[®] (Tabelle 3-17).

Interferon-alfa ist gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie ausschließlich zusammen mit Dexamethason zu geben, der Verbrauch von Dexamethason orientiert sich in seiner Berechnungsweise an der Gabe als Monotherapie (siehe Abschnitt 3.3.2.3). Hier wird allerdings angenommen, dass die Phase der Maximaldosis vier Monate anhält und über zwei Monate ausgeschlichen wird [1, 5].

3.3.2.5 Verbrauch Vincristin

Die Verbrauchsberechnung von Vincristin gestaltet sich nach folgendem Schema (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Bestimmung des Vincristin-Arzneimittelverbrauchs

Alter bei Therapiebeginn in Monaten	Verbrauch pro Gabe (0,05 mg/kg KG)*	Durchschnittsverbrauch insgesamt bei Therapiedauer von 4 Monaten (mg)*	Durchschnittsverbrauch insgesamt bei Therapiedauer von 6 Monaten (mg)*
1 (P1)	0,225	4,88	8,06
2 (P2)	0,270	5,46	8,81
3 (P3)	0,305	5,93	9,43
4 (P4)	0,335	6,34	9,97
5 (P5)	0,360	6,68	10,42
6	0,380		
7	0,400		
8	0,415		
9	0,430		
10	0,440		

* Die der Verbrauchsberechnung zu Grunde liegenden Gewichtsangaben können aus Tabelle 3-12 entnommen werden

Bei einer Dosierung von 0,05 mg/kg KG einmal wöchentlich und 4,3 Wochen pro Monat über vier bis sechs Monate ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch für ein Kind, dass bei Therapiebeginn das Therapiemindestalter von 1 Monat (P1) aufweist von 4,88 mg in 4 Monaten. Die Formel dabei ist folgende:

Durchschnittsverbrauch von 4,88 mg =

1. Monat: 0,225 mg * 4,3 Wochen +
2. Monat: 0,270 mg * 4,3 Wochen +
3. Monat: 0,305 mg * 4,3 Wochen +
4. Monat: 0,335 mg * 4,3 Wochen

Für die Altersklassen P2 bis P5 erfolgt die Rechnung analog. Damit ergibt sich aus dem minimalen und maximalen Durchschnittsverbrauch eine Verbrauchsspanne von 4,88 mg (P1) bis 10,42 mg (P5). Bei 4-6 Monaten Anwendung werden somit 17,2 – 25,8 Applikationen durchgeführt und dabei 0,24 – 0,52 Packungen CELLCRISTIN verbraucht (Tabelle 3-17).

3.3.2.6 Verbrauch Cyclophosphamid

Mit Cyclophosphamid werden die Patienten laut Leitlinie mit 10 mg/kg KG einmal pro Tag über drei Tage behandelt [1]. Der Berechnungsmodus folgt dem gleichen Schema wie bisher. Die Einzelgaben bewegen sich zwischen 45 mg (P1) und 72 mg (P5). Hier ist zu beachten, dass laut Fachinformation die rekonstituierte Lösung nach der Herstellung innerhalb von 24 h verwendet werden sollte. Daraus ergibt sich, dass die Lösung jeden Tag neu angesetzt werden

muss und der Rest des jeweiligen Ansatzes als Verwurf gelten muss [6]. Die kleinste Wirkstärke auf dem deutschen Markt enthält pro Einheit 200 mg, so dass drei Einheiten à 200 mg verbraucht werden (Tabelle 3-17). Da eine Packung Endoxan® 10 x 200 mg enthält, werden insgesamt 0,3 Packungen Endoxan® verbraucht.

3.3.2.7 Verbrauch nicht-medikamentöse Therapieverfahren

Da es sich bei der Laser-, Kryo- und der operativen Therapie um nicht-medikamentöse Verfahren handelt, deren Verbrauch sich in der Anzahl der Anwendungen widerspiegelt, wird zu diesen Therapiealternativen auf die Angaben in den Abschnitten 3.3.1.8 - 3.3.1.11 verwiesen.

3.3.2.8 Zusammenfassung zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die Therapiealternativen

Im Folgenden sind der Jahresdurchschnittsverbrauch sowie der daraus resultierende Verbrauch auf Packungsebene dargestellt (Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen pro Patient je Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen
Zu bewertendes Arzneimittel			
Hemangiol® (Propranolol)	182,4	3.325,5 mg – 4.161,1 mg	7,39 – 9,25 Flaschen (120 ml, 3,75 mg/ml)
Therapiealternativen			
Dexamethason (z. B. InfectoDexaKrupp® 2 mg/5 ml-Saft)	60,8	54,6 mg – 206,6 mg	4,55-17,22 Flaschen (30 ml, 2 mg/5 ml)
IFN-alfa (z. B. Roferon®-A 3 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung)	78	234 Mio. I.E. (66,798 Mio. I.E. – 79,065 Mio. I.E.)	2,6 Packungen (je 10 Fertigspritzen, 3 Mio. I.E.)
Vincristin (z. B. Vincristin Liquid, L® oder CELL-CRISTIN 2 mg Injektionslösung)	17,2 – 25,8	4,88 mg – 10,42 mg	0,24 – 0,52 Packungen (je 10 x 2 mg Injektionslösung)
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan®)	3	600 mg (135 mg – 216 mg)	0,3 Packungen (je 10 x 200 mg Trockensubstanz)
Abwartendes Vorgehen	365	-	-
Laser-Therapie	4 – 5	4 – 5	-
Kryo-Therapie	3 – 4	3 – 4	-
Operative Therapie	1	1	-

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Hemangiol® (Propranolol)	PZN: 10333889, 3,75 mg/ml, Lösung zum Einnehmen, 120 ml Flasche 289,13 €	271,93 €
Therapiealternativen		
Dexamethason (z. B. InfectoDexaKrupp® 2 mg/5 ml-Saft)	PZN: 07577004, 2 mg/5 ml-Saft, 30 ml Braunglasflasche, N1 24,76 €	22,20 €
Interferon-alfa (z. B. Rofeferon®-A 3 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung)	PZN: 08544863, 3 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung, 30 Stück, N3 1.135,59 €	1.071,52 €
Vincristin (z. B. Vincristin Liquid, L® oder CELL-CRISTIN 2 mg Injektionslösung)	PZN: 07289707, 2 mg, 10x1 Stück, N3 317,73 €	277,32 €
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan®)	PZN: 00334480, 200 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 10 Durchstechflaschen, N3 60,92 €	56,35 €
Abwartendes Vorgehen	Ambulanzpauschale nach §116b SGB V (Quartal) 87,51 €	87,51 €
Laser-Therapie	GOP 31101 (Behandlung von Hämangiomen) und Gebührenordnungspositionen 31821 (Anästhesie) und 31502 (Post-OP Überwachung) und 31602 (Post-OP Behandlung) 221,75 €	221,75 €
Kryo-Therapie	GOP 02301 (Kleinchirurgischer Eingriff II und/oder primäre Wundversorgung mittels Naht) 13,07 €	13,07 €
Operative Therapie	DRG J11C (Andere Eingriffe an Haut, Unterhaut und Mamma ohne komplizierende Diagnose, außer bei Para- / Tetraplegie, ohne selektive Embolisation bei Hämangiom, ohne mäßig komplexe Prozedur, ohne komplexe Diagnose) 1.954,07 €	1.954,07 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.3.1 Grundsätzliche Annahmen für die Berechnung der Kosten der Arzneimittel

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden gegebenenfalls zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,80 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)

Die Einzelpreise der Packungen aller relevanten Therapien – zu bewertendes Arzneimittel und Therapiealternativen können aus Tabelle 3-18 ersehen werden. Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in Verkehr gebrachte Originalpackungen in der jeweils größten Packungsgröße ausgewählt. Importe und Krankenhauspackungen werden nicht berücksichtigt. Es wird jeweils die größte bzw. günstigste Packung, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauches nötig sind, herangezogen. Gegebenenfalls wurde auch noch auf die relevanten Darreichungsformen eingeschränkt.

Mit den in Tabelle 3-18 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt. Die Recherche für die Auswahl der Packungen aus dem ABDA-Artikelstamm wurde am 01.07.2014 durchgeführt und die Preise der bereits ausgewählten Packungen am 15.07.2014 aktualisiert.

3.3.3.2 Kosten des Arzneimittels Hemangiol®

Die Kosten der Propranolol-Handelsform Hemangiol® 120 ml Braunglasflasche betragen nach dem von der Pierre Fabre Dermatologie gesetzten Listenpreis (Abgabepreis des pU – ApU) für Hemangiol® 220,00 €. Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 271,93 €. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für die Einzelpackung ist auf Basis der derzeit gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Der AVP von Hemangiol® in Wirkstärke 3,75 mg/ml beträgt 289,13 € (inkl. 19 % MwSt.).

3.3.3.3 Kosten der Therapiealternativen Dexamethason, INF-alfa, Vincristin und Cyclophosphamid

Bei den medikamentösen Therapiealternativen (InfectoDexaKrupp®, Roferon®-A, Cellcristin®, Endoxan®) gilt, dass für alle im ABDA-Artikelstamm bereits gemeldeten Handelsformen die jeweiligen Preise und Abschläge der dortigen Preisinformation (Onlineversion 15.07.2014) entnommen werden.

3.3.3.4 Kosten des abwartenden Vorgehens

Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, werden in der Regel in Ambulanzen behandelt. Diese sind meist an Krankenhäuser angegliedert und werden im Rahmen von Quartalspauschalen, die bei den jährlichen Entgeltverhandlungen verhandelt werden, vergütet. Diese Pauschalen decken alle Behandlungs- und Überwachungsleistungen, inkl. der Erhebung nötiger Laborparameter ab.

Da die Vergütung der Ambulanzen zwischen den Krankenhäusern selbst und den Krankenkassen verhandelt wird, sind die Ergebnisse in der Regel nicht öffentlich. Zur Näherung werden hier die besten, öffentlich zugänglichen Daten herangezogen. Dabei handelt es sich um die „Vergütungsvereinbarung Bayern Hochschulambulanzen“. Diese ist datiert auf das Jahr 2006 und ist damit nicht aktuell, wodurch davon ausgegangen werden kann, dass die hieraus abgeleiteten Kosten tendenziell unterschätzt werden. Folgende Werte sind veröffentlicht:

- Uniklinik Würzburg 89,93 € pro Quartal und Patient
- TU München 96,23 € pro Quartal und Patient
- Uniklinik München 75 € pro Quartal und Patient
- Uniklinik Erlangen 88,86 € pro Quartal und Patient

Der Mittelwert von 87,51 € pro Quartal und Patient wird als Kostenparameter in der hiesigen Betrachtung angesetzt [20-23]. Aufgrund des Alters der Quelle (2006) liegen die derzeitigen tatsächlichen Kosten vermutlich höher, vermutlich in einem zu vernachlässigenden Bereich, sodass dies bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht weiter berücksichtigt wird.

3.3.3.5 Kosten der Laser-Therapie

Die Abrechnung der Laser-Therapie erfolgt als ambulante Operation, da hier die bei Säuglingen und Kleinkindern notwendige Narkose während des Eingriffs mit abgedeckt ist. Der relevante OPS-Kode befindet sich dabei im Anhang 2 des aktuellen EBM-Kataloges [24]. Der relevante OPS-Kode 5-895.2(0-y) „Radikale und ausgedehnte Exzision von erkranktem Gewebe an Haut und Unterhaut: Mit primärem Wundverschluss“ differenziert hierbei nach Lokalisation des Hämangioms (z. B. 5-895.2c: Leisten- und Genitalregion; 5-895.2d: Gesäß; 5-895.20: Lippe oder 5-895.24: Sonstige Teile Kopf).

In EBM-Ziffern übersetzt heißt das, es werden folgende Gebührenordnungspositionen angesetzt:

- GOP 31101 Dermatochirurgischer Eingriff der Kategorie A1
- GOP 31502 Postoperative Überwachung im Anschluss an die Erbringung einer Leistung entsprechend den Gebührenordnungspositionen 31101 (...)
- GOP 31602 Postoperative Behandlung nach der Erbringung einer Leistung entsprechend den Gebührenordnungspositionen 31101 (...) bei Erbringung durch den Operateur (...) einmalig im Zeitraum von 21 Tagen nach Erbringung einer Leistung des Abschnitts 31.2 (AOP) und

- GOP 31821 Anästhesie und/oder Narkose, im Rahmen der Durchführung von Leistungen entsprechend einer der Gebührenordnungspositionen 31101 (...)

Dabei ist zu beachten, dass dieser Eingriff eigentlich über die GOP 02301 abgerechnet würde, die hier angesetzte Abrechnung aber realistisch ist, aufgrund der Anmerkung zur GOP 02301. Sie bezieht sich auf Eingriffe in Narkose bei Kindern unter 12.⁴

Diese Gebührenordnungspositionen sind mit insgesamt 2.189 Punkten (881 + 969 + 258 + 81) bewertet, woraus sich bei einem Punktwert von 0,1013 € eine Vergütung in Höhe von 221,75 € ergibt [24].

3.3.3.6 Kosten der Kryo-Therapie

Die Abrechnung der Kryo-Therapie erfolgt anhand der Gebührenordnungspositionen des aktuellen EBM-Kataloges über die GOP 02301 „Kleinchirurgischer Eingriff II und/oder primäre Wundversorgung mittels Naht“. Diese GOP ist mit 129 Punkten bewertet, woraus sich bei einem Punktwert von 0,1013 € ein Betrag in Höhe von 13,07 € ergibt [24].

3.3.3.7 Kosten der operativen Therapie

Die Abrechnung der operativen stationären Entfernung eines Hämangioms erfolgt über die DRG J11C „Andere Eingriffe an Haut, Unterhaut und Mamma ohne komplizierende Diagnose, außer bei Para- / Tetraplegie, ohne selektive Embolisation bei Hämangiom, ohne mäßig komplexe Prozedur, ohne komplexe Diagnose“. Die Pauschale wurde mittels des Webgroupers der Universität Münster und den relevanten Angaben aus dem aktuellen ICD- und OPS-Katalog von 2014 ermittelt. Für das Gruppen wurden folgende Patientencharakteristika und Prozeduren in den Grouper eingegeben:

- Geschlecht: weiblich
- Alter: 183 Tage⁵
- Verweildauer: 4 Tage
- Gewicht: 7500 g
- Hauptdiagnose: D18.01 – Hämangiom: Haut und Unterhaut

⁴ Anmerkung zu GOP 02301 heißt: „Die GOP 02301 ist bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr nach der GOP 31101 (...) berechnungsfähig, sofern der Eingriff in Narkose erfolgt. Die Voraussetzungen gemäß § 115b SGB V müssen dabei nicht erfüllt sein, sofern die Eingriffe nicht im Katalog zum Vertrag nach § 115b SGB V genannt sind. In diesen Fällen ist die postoperative Behandlung nach den GOP des Abschnitts 31.4 nicht berechnungsfähig. Die in der Präambel 31.2.1 Nr. 8 bzw. Präambel 36.2.1 Nr. 4 benannten Einschränkungen entfallen in diesen Fällen, es gelten die Abrechnungsausschlüsse der GOP 02301 entsprechend.“

⁵ Hierbei handelt es sich um die obere Grenze für das Patientenalter

- OPS-Kode: 5-894.14 – Lokale Exzision von erkranktem Gewebe an Haut und Unterhaut: Exzision, lokal, mit primärem Wundverschluss: Sonstige Teile Kopf

Weitere Nebendiagnosen sind nicht die Regel und werden deshalb nicht angesetzt.

Bei einem Bundesbasisfallwert für das Jahr 2014 in Höhe von 3.156,82 € und einer Bewertungsrelation der J11C (entnommen aus dem aktuellen DRG-Katalog von 2014) von 0,619 ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 1.954,07 € [25-28].

3.3.3.8 Zusammenfassung zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Therapiealternativen

Im Folgenden sind die Kosten von Hemangiol[®] und der zVT unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen (siehe Tabelle 3-17) für das jeweilige Arzneimittel dargestellt (Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT auf Packungsebene und insgesamt pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen oder Anzahl der Anwendungen	Jahrestherapiekosten des Arzneimittels pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Hemangiol [®] (Propranolol)	271,93 €	7,39 - 9,25 Flaschen	2.009,56 € - 2.515,35 €
Therapiealternativen			
Dexamethason (z. B. Infecto-DexaKrupp [®] 2 mg/5 ml-Saft)	22,20 €	4,55 - 17,22 Flaschen	101,01 € - 382,28 €
Interferon-alfa (z. B. Roferon [®] -A 3 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung)	1.071,52 €	2,6 Packungen	2.785,95 €
Vincristin (z. B. Vincristin Liquid, L [®] oder CELLCRISTIN 2 mg Injektionslösung)	277,32 €	0,24 – 0,54 Packungen	66,56 € - 144,21 €
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan [®])	56,35 €	0,3 Packungen	16,91 €
Abwartendes Vorgehen	87,51 €	4 Pauschalen	350,04 €
Laser-Therapie	221,75 €	4 – 5 Anwendungen	887,00 € - 1.108,75 €
Kryo-Therapie	13,07 €	3 – 4 Anwendungen	39,21 € - 52,28 €
Operative Therapie	1.954,07 €	1 Anwendung	1.954,07 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Hemangiol® (Propranolol)	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert	Stationäre Therapieeinleitung Propranolol, DRG J67Z	1	1
		Klinische Überwachung, GOP 04000, GOP 04220	2*	2*
Therapiealternativen				
Dexamethason (z. B. InfectoDexaKrupp® 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>)	Candida-Prophylaxe (PZN: 9667349, N3)	1	60,8
		Kontrolle Kalium-Spiegel (GOP 32081)	2	2
IFN-alfa (z. B. Roferon®-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>)	Begleitende Gabe von systemischen Steroiden (PZN: 07577004, N1)	1	182,4
		Begleitende ärztliche Leistungen	1	1
		Candida-Prophylaxe (PZN: 9667349, N3)	1	182,4
Vincristin (z. B. Vincristin Liquid, L® oder CELL-CRISTIN 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>)	Portanlage zur Applikation, DRG J11B + Babyport	1	1
		Begleitende ärztliche Leistungen	1	1
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan®)	Patienten im Alter zwischen 5 Wo-	Begleitende ärztliche Leistungen	1	1

	chen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert (Leitlinien-gemäß im <i>Off-Label-Use</i>)			
Abwartendes Vorgehen	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	Keine	-	-
Laser-Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	Keine	-	-
Kryo-Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	Oberflächenanästhesie (z.B. EMLA-Creme)	1*	3 – 4*
		Nachsorge, GOP 04000, GOP 04220	2*	2*
Operative Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	Nachsorge, GOP 04000, GOP 04220	2*	2*
* Diese zusätzlichen GKV-Leistungen sind hier für die Vollständigkeit aufgelistet, aber final nicht relevant. Die Begründung ist in den Abschnitten 3.3.4.3-3.3.4.8 erläutert				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

3.3.4.1 Grundsätzliche Annahmen zur Ermittlung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen

Art und Häufigkeit der oben genannten zusätzlichen GKV-Leistungen, d. h. Laboruntersuchungen oder Monitoring- und Sicherheitsmaßnahmen basieren auf Angaben der jeweiligen Fachinformation [2-6, 29] oder ergänzend der jeweils relevanten Leitlinie [1, 30]. Die Entscheidungsfindung, ob eine Leistung abzubilden ist, folgt dabei § 4 Abs. 8 AM-NutzenV [31].

3.3.4.2 Besonderheit beim *Off-Label-Use* von Arzneimitteln

In der ambulanten Versorgung dürfen Arzneimittel im „*Off-Label-Use*“ grundsätzlich nur zu Lasten der GKV abgegeben werden, wenn sie Bestandteil der Anlage VI: „*Off-Label-Use*“ der Arzneimittel-Richtlinie sind. Das ist hier für Interferon-alfa, Vincristin und Cyclophosphamid nicht gegeben. Hier ist eine Abgabe zu Lasten der GKV möglich, wenn den Vorgaben des „Gemeinsame[n] Rundschreiben[s] betr. Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstruk-

turen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstrukturgesetz - GKV-VStG); hier: Leistungsrechtliche Vorschriften“ der Spitzenverbände der Krankenkassen vom 27. Februar 2012 gefolgt wird [32]. Dieses sagt aus, dass vor Behandlungsbeginn eine Kostenübernahme durch die behandelnde Institution (hier: an Krankenhäuser angegliederte Ambulanzen) bei der zuständigen Krankenkasse beantragt werden muss, wobei die zu erwartenden ärztlichen Leistungen und sonstigen Kosten mittels der Gebührenordnung der Ärzte (GOÄ) per 1,0-fachen Kostensatz kalkuliert werden müssen.

Dabei müssen auch die Kosten der eingesetzten Arzneimittel abgebildet werden. Dies geschieht nach den Vorschriften des § 10 GOÄ. Danach sind die entstehenden Sachkosten mit ihren Selbstkosten anzusetzen. Die Selbstkosten von Arzneimitteln für Krankenhäuser sind nicht öffentlich zugänglich und Krankenhäuser beziehen Arzneimittel zu anderen Konditionen als die, die im ABDA-Artikelstamm gemeldet sind. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Bezugskosten für ein Krankenhaus niedriger ausfallen. Hilfsweise werden im vorliegenden Dossier die Kosten angenommen, wie sie im ABDA-Artikelstamm hinterlegt sind, in dem Bewusstsein, dass die Kosten hiermit überschätzt werden könnten.

3.3.4.3 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu Hemangiol®

Bei Hemangiol® (Propranolol) handelt es sich um ein Medikament mit oraler Verabreichung, welches der Patient (bzw. die Eltern) selbstständig einnehmen bzw. verabreichen können. Im Gegensatz zu anderen Applikationsformen (wie z. B. Infusionsbesteck) entstehen hier keine auf Materialverbrauch beruhenden Verabreichungskosten oder eine Inanspruchnahme von medizinischem Personal.

Jedoch ist die Therapieinitiierung aufgrund möglicher Komplikationen und Nebenwirkungen unter engmaschiger ärztlicher Aufsicht vorzunehmen, wobei davon ausgegangen wird, dass bei Beachtung der Kontraindikationen und Nebenwirkungen in der angegebenen Dosierung von initial 0,5 mg/kg KG auf eine Zieldosis von 3 mg/kg KG täglich, verteilt auf zwei bis drei Einzeldosen selten sind und in erster Linie in Bradykardie, Hypotonie, Maskierung klinischer Zeichen der Hypoglykämie, Minderung der Herzleistung und Bronchospasmus bestehen. Daher erfolgt die Einleitung der Therapie gemäß deutscher Leitlinie unter stationären Bedingungen mit initialer kardiologischer Abklärung (EKG, Echokardiographie). Nach Entlassung erfolgen engmaschige ambulante Kontrolluntersuchung (wöchentlich, nach 4 Wochen monatlich mit Blutdruck-, Herzfrequenz- und Blutzuckerkontrollen) [1].

Die Abrechnung der stationären Therapieinitiierung erfolgt dabei über die DRG J67Z „Erkrankungen der Mamma außer bösartige Neubildung oder leichte bis moderate Hauterkrankungen“. Die Patientencharakteristika sind hierbei die Gleichen wie sie in Abschnitt 3.3.3.7 bei der Herleitung der Vergütung der operativen Therapie beschrieben sind. Lediglich der OPS-Kode differiert mit 8-930 „Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf ohne Messung des Pulmonalarteriendruckes und des zentralen Venendruckes“ [25-27, 33].

Mit den genannten Pauschalen sind ebenfalls nötige Voruntersuchungen (EKG, Herz-Ultraschall und / oder transösophageale Echokardiographie) abgedeckt. Es entstehen keine weiteren Kosten für die GKV.

Eine klinische Überwachung des Gesundheitszustands des Kindes (Klinische Überwachung GOP 04000 „Pädiatrische Versichertenpauschale“ und GOP 04220 „Zuschlag zu der Versichertenpauschale nach der Gebührenordnungsposition 04000 für die Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung“) sowie eine Neuanpassung der Dosis – abgegolten im Rahmen der Überwachung – muss gemäß Fachinformation monatlich durchgeführt werden [2]. Da dies aber in erster Linie dem Krankheitsbild und nicht der Medikation zuzuordnen ist, werden diese Positionen in der weiteren Berechnung hier außer Acht gelassen.

Ein anderer Ansatz ist eine tagesklinische Therapieinitiierung nach US-amerikanischem Vorbild [30]. D. h. die Patienten kommen dreimal mit Abstand von je einer Woche für ca. 4-6 Stunden in die entsprechende (pädiatrische) Tagesklinik des Krankenhauses. Dann wird eine Anamnese vorgenommen sowie die nötigen Voruntersuchungen (EKG, Echokardiographie) durchgeführt und Propranolol verabreicht. Das Kind wird danach für 2 Stunden nachbeobachtet und danach entlassen. Die Tagesklinik rechnet dieses Vorgehen über die DRG J68B „Erkrankungen der Haut, ein Belegungstag, ohne komplexe Diagnose“ ab, wobei für die Ermittlung der Pauschale die gleichen Patientencharakteristika mit Ausnahme der Verweildauer (nur ein Tag) und ebenfalls der OPS-Kode 8-930 angenommen wurden (siehe Abschnitt 3.3.3.7). Bei einem Relativgewicht von 0,194 und einem Basisfallwert von 3.156,82 ergibt sich eine DRG-Vergütung in Höhe von 612,42 €, die von der GKV zu tragen ist. Sie fällt bei jedem Titrationsschritt an, d. h. dreimal. Insgesamt entstehen dann Kosten in Höhe von 1.837,26 € [25-27, 34]. Dieser Ansatz der Therapieinitiierung ist der Vollständigkeit halber hier erwähnt, wird aber bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht weiter berücksichtigt, da er im deutschen Versorgungsalltag nicht die gängige Praxis ist.

3.3.4.4 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu Dexamethason

Im Rahmen der Therapie mit Dexamethason sind laut aktueller S2k-Leitlinie eine Candida-Prophylaxe (PZN: 03189015, N3) und laut Fachinformation die Kontrolle des Kalium-Spiegels (GOP 32081) anzusetzen [1, 5].

Die Candida-Prophylaxe z. B. mit Nystatinsaft ist grundsätzlich nicht verschreibungspflichtig und damit gemäß § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V nicht zu Lasten der GKV abzugeben. Jedoch handelt es sich bei der hier zu betrachtenden Zielpopulation um Kleinkinder im Alter unter 1 Jahr. Gemäß § 34 Abs. 1 Satz 5 Nr. 1 SGB V ist diese Altersgruppe von den Vorgaben in Satz 1 ausgenommen, die Kosten für die Candida-Prophylaxe fallen somit für die GKV an⁶.

Zur Kontrolle des Kalium-Spiegels macht die Fachinformation des gewählten Präparates (InfectoDexaKrupp[®]) folgende Anmerkung: "Bei hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kali-

⁶ Die Überwachung und Behandlung von Nebenwirkungen, wie sie in der S2k-Leitlinie dargestellt werden (Urinzucker-, Blutdruck- und ophthalmologische Kontrollen), werden hier nicht abgebildet. Da die in der Leitlinie genannten Maßnahmen in der Fachinformation des gewählten Präparates nicht erwähnt werden.

umzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serum-Kalium-Spiegel zu überwachen." Die Überwachung wird hier mit einmal monatlich angenommen. Da insgesamt für 2 Monate therapiert wird, erfolgt die Überwachung zweimal.

3.3.4.5 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu IFN-alfa

Die Therapie mit IFN-alfa darf nur unter Aufsicht spezialisierter Ärzte erbracht werden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die hier betrachteten Patienten (Säuglinge im Alter von 5 Wochen bis 10 Monate) in einer pädiatrischen Spezialambulanz versorgt werden. Damit sind aufgrund des „*Off-Label-Use*“ wie in Abschnitt 3.3.4.2 beschrieben, alle weiteren anfallenden Behandlungs- und Monitoring-Maßnahmen einzeln nach GOÄ abzurechnen. Dabei sind speziell die Beratung und Untersuchung vor Behandlungsbeginn, nötige Laboruntersuchungen, die Applikation und Therapie selbst sowie die begleitende Überwachung zu nennen. Zur Identifikation der entsprechenden Leistungen wird auf die Fachinformation und die aktuelle S2k-Leitlinie zurückgegriffen. Eine genaue Auflistung der angesetzten Einzelleistungen findet sich in Modul 5.

IFN-alfa darf gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie bei den hier betrachteten Patienten im Säuglingsalter nie als Monotherapie, sondern nur in Kombination mit systemischen Steroiden eingesetzt werden [1]. Somit müssen hier begleitend ebenfalls die Kosten für die Dexamethason-Gabe sowie für die zugehörige Candida-Prophylaxe angesetzt werden (siehe Abschnitt 3.3.4.4).

3.3.4.6 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu Vincristin

Zur Behandlung mit Vincristin ist ein Port zur Applikation zwingend erforderlich. Die Abrechnung der stationären Portanlage erfolgt dabei über die DRG J11B „Andere Eingriffe an Haut, Unterhaut und Mamma ohne bestimmten Eingriff bei komplizierender Diagnose, außer bei Para- /Tetraplegie, ohne selektive Embolisation bei Hämangiom, mit mäßig komplexer Prozedur oder komplexer Diagnose“. Die Patientencharakteristika zur Ermittlung der Pauschale sind hierbei die Gleichen wie sie weiter oben bei der Herleitung der Vergütung der operativen Therapie beschrieben wurden (siehe Abschnitt 3.3.3.7). Lediglich der OPS-Kode differiert mit 5-399.5 „Andere Operationen an Blutgefäßen: Implantation und Wechsel von venösen Katheterverweilsystemen (z.B. zur Chemotherapie oder zur Schmerztherapie)“. Hinzu kommen die Kosten für den Babyport (z. B. B.Braun Celicite Babyport-Kathetersystem, venös), der für die Applikation von Vincristin bei Säuglingen notwendig ist.

Die Therapie mit Vincristin darf nur unter Aufsicht spezialisierter Ärzte erbracht werden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die hier betrachteten Patienten (Säuglinge im Alter von 5 Wochen bis 10 Monate) in einer pädiatrischen Spezialambulanz, d. h. im Rahmen des stationären Settings, versorgt werden. Damit sind aufgrund des „*Off-Label-Use*“ wie in Abschnitt 3.3.4.2 beschrieben, alle weiteren anfallenden Behandlungs- und Monitoring-Maßnahmen einzeln nach GOÄ abzurechnen. Dabei sind speziell die Beratung und Untersuchung vor Behandlungsbeginn, nötige Laboruntersuchungen, die Applikation und Therapie selbst sowie die begleitende Überwachung zu nennen. Zur Identifikation der entsprechenden

Leistungen wird auf die Fachinformation und die aktuelle S2k-Leitlinie zurückgegriffen. Eine genaue Auflistung der angesetzten Einzelleistungen findet sich in Modul 5.

3.3.4.7 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu Cyclophosphamid

Die Therapie mit Cyclophosphamid (Endoxan[®]) darf nur unter Aufsicht spezialisierter Ärzte erbracht werden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die hier betrachteten Patienten (Säuglinge im Alter von 5 Wochen bis 10 Monate) in einer pädiatrischen Spezialambulanz, d. h. im Rahmen des stationären Settings, versorgt werden. Damit sind aufgrund des „Off-Label-Use“ wie in Abschnitt 3.3.4.2 beschrieben, alle weiteren anfallenden Behandlungs- und Monitoring-Maßnahmen einzeln nach GOÄ abzurechnen. Dabei sind speziell die Beratung und Untersuchung vor Behandlungsbeginn, nötige Laboruntersuchungen, die Applikation und Therapie selbst sowie die begleitende Überwachung zu nennen. Zur Identifikation der entsprechenden Leistungen wird auf die Fachinformation und die aktuelle S2k-Leitlinie zurückgegriffen. Eine genaue Auflistung der angesetzten Einzelleistungen findet sich in Modul 5.

3.3.4.8 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu nicht-medikamentösen Therapieverfahren

Für die Therapiealternativen abwartendes Vorgehen, Laser- Kryo- und operative Therapie ergeben sich keine zusätzlichen GKV-Leistungen. Die Nachsorge bei den zwei letztgenannten Therapieformen ist im Rahmen der ambulanten Versorgung für die behandelten Patienten abgedeckt und daher hier nicht gesondert anzusetzen.

Aus Gründen der Schmerzlinderung könnte bei der Kryo-Therapie noch ein Lokalanästhetikum (EMLA-Creme) angesetzt werden, das regelmäßig bei Kleinkindern aufgetragen wird. Auch wird ggf. Paracetamol verabreicht. Diese Maßnahmen werden aber aus dem Sprechstundenbedarf bestritten und lösen deshalb keine weitere Vergütung aus [1].

Die angemahnte Zusammenarbeit mit einem Pädiater ist in dieser Indikation ohnehin gegeben, so dass die Kosten hierfür nicht alleinig der Therapiealternative zugeordnet werden können [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Stationäre Therapieinitiierung Hemangiol [®] , DRG J67Z	1.622,61 €
Candida-Prophylaxe (PZN: 9667349, N3)	0,20 €
Kontrolle Kalium-Spiegel (GOP 32081)	0,25 €
Begleitende Gabe von systemischen Steroiden (Dexamethason; PZN: 07577004, N1)	2,78 € – 9,11 €
Begleitende ärztliche Leistungen zu INF-alfa	389,19 €
Portanlage zur Applikation, DRG J11B + Kosten Babyport	3.564,72 €
Begleitende ärztliche Leistungen zu Vincristin	257,50 € – 360,02 €
Begleitende ärztliche Leistungen zu Cyclophosphamid	139,30 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.4.9 Stationäre Therapieinitiierung als relevante zus. notw. GKV-Leistung für Hemangiol[®]

Die Abrechnung der stationären Therapieinitiierung bei Hemangiol[®] erfolgt über die DRG J67Z, der OPS-Kode lautet 8-930 „Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf ohne Messung des Pulmonalarteriendruckes und des zentralen Venendruckes“. Bei einem Relativgewicht von 0,514 und einem Basisfallwert von 3.156,82 Euro ergibt sich eine DRG-Vergütung in Höhe von 1.622,61 Euro, die von der GKV zu tragen ist [25-27, 33].

3.3.4.10 Candida-Prophylaxe und Kontrolle des Kalium-Spiegels als relevante zus. notw. GKV-Leistung für Dexamethason

Zur Ermittlung der Arzneimittelkosten zur Candida-Prophylaxe wird aus der Wirkstoffklasse der Antimykotika (D01AA) der Wirkstoff Nystatin gemäß der aktuellen S2k-Leitlinien-Empfehlung ausgewählt [1]. Als Filterregeln zur Ermittlung der günstigsten Packung wurden die unter Abschnitt 3.3.3 beschriebenen angewandt. Auch das Schema zur Ermittlung der tatsächlichen GKV-Kosten folgt dem unter Abschnitt 3.3.3 beschriebenen Vorgehen. Das Ergebnis der günstigsten Packung kann in Tabelle 3-22 abgelesen werden:

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Arzneimittel-Kosten

Produkt	AVP in €	ApU in €	Summe der gesetzl. Rabatte	Tats. GKV-Kosten in €	Tagestherapie-kosten	Anzahl Flaschen
NYSTATIN acis Suspension ^a	11,25 €	5,08 €	1,07 €	10,18 €	0,20 €	1,22
^a PZN: 09667349, N3, 50 ml						

Nystatinsaft soll gemäß Fachinformation zur lokalen Behandlung einer Infektion viermal täglich mit je 0,5-1 ml angewendet werden [35]. Eine prophylaktische Anwendung ist nicht genauer definiert, daher wird im vorliegenden Fall von zweimal 0,5 ml pro Tag ausgegangen. Bei einer Therapiedauer von 60,8 Tagen werden 60,8 ml benötigt, bei Tagestherapiekosten von 0,20 Euro müssen also 12,17 Euro von der GKV für die Candida-Prophylaxe mit Nystatinsaft getragen werden.

Die in 2 Monaten Therapiezeit fälligen zweimaligen Kontrollen des Kalium-Spiegels (je 0,25 Euro) führen zu Kosten von 0,50 Euro [24].

3.3.4.11 Candida-Prophylaxe, Dexamethason-Gabe und begleitende ärztliche Leistungen als relevante zus. notw. GKV-Leistungen für IFN-alfa

Die Ermittlung der Arzneimittelkosten im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zur Candida-Prophylaxe entsprechen Abschnitt 3.3.4.10. Daraus ergeben sich als Kosten für die Candida-Prophylaxe bei einer Anwendung von IFN-alfa, bei dem zusätzlich Dexamethason gegeben wird und die Therapie 182,4 Tage dauert, von 36,48 Euro, da insgesamt 3,65 Flaschen à 50 ml benötigt werden.

Die begleitende Gabe von systemischen Steroiden (Dexamethason, PZN: 07577004, N1) bei der Anwendung von IFN-alfa folgt in der Verbrauchsermittlung der Behandlungsdauer von IFN-alfa, wobei 2 Monate maximaldosiert und dann über vier Monate ausgeschlichen wird. Das Ergebnis der günstigsten Packung kann in Tabelle 3-23 abgelesen werden:

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Arzneimittel-Kosten bei IFN-alfa

Produkt	AVP in €	ApU in €	Summe der gesetzl. Rabatte	Tats. GKV-Kosten in €	Tagestherapiekosten	Anzahl Flaschen
Dexamethason ^a	24,76 €	10,90 €	2,56 €	22,20 €	2,78 € - 9,11 €	22,88 – 74,86
^a PZN: 07577004, N1, 30 ml						

Die Dosierung wurde der aktuellen S2k-Leitlinie entnommen und die Umrechnung von Prednisolonäquivalenten folgt dem in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen Schema. Daraus ergeben sich in der Altersgruppe P1 bei Minimaldosierung von 0,3 mg ein Verbrauch 274,5 mg und in der Altersgruppe P5 bei Maximaldosierung von 0,75 mg von 898,3 mg. Die Herleitung der Flaschenanzahl entspricht ebenfalls dem Vorgehen in Abschnitt 3.3.2. Hieraus ergibt sich ein Verbrauch von 22,88 – 74,86 30 ml-Flaschen InfectoDexaKrupp[®] und Kosten in Höhe von 507,07 Euro – 1.661,89 Euro

Zudem fallen aufgrund des „Off-Label-Use“ begleitende ärztliche Leistungen pro Patient in Höhe von 389,18 Euro an; abzurechnen über die GOÄ [36].

3.3.4.12 Stationäre Portanlage und begleitende ärztliche Leistungen als relevante zus. notw. GKV-Leistung für Vincristin

Die Abrechnung der stationären Portanlage erfolgt bei Vincristin über die DRG J11B, der OPS-Kode lautet 5-399.5 „Andere Operationen an Blutgefäßen: Implantation und Wechsel von venösen Katheterverweilsystemen (z.B. zur Chemotherapie oder zur Schmerztherapie)“. Bei einem Relativgewicht von 0,920 und einem Basisfallwert von 3.156,82 Euro ergibt sich eine DRG-Vergütung in Höhe von 2904,27 Euro, die von der GKV zu tragen ist. Hinzu kommen die Kosten für den Babyport (z. B. B.Braun Celicite Babyport-Kathetersystem, venös), der für die Applikation von Vincristin bei Säuglingen notwendig ist. Der günstigste Verkaufspreis wurde beim Versandhändler www.droh.de über das Portal Arzneisucher.de (Zugriff 10.07.2014) ermittelt. Er beträgt 660,45 Euro (versandkostenfrei). [25-27, 37-39].

Da keine Informationen über die tatsächlichen Preise für Medizinprodukte, die das Krankenhaus erwirbt, zugänglich sind, wurde hier hilfsweise auf die genannten Angaben zurückgegriffen. Damit ergeben sich Gesamtkosten in Höhe von 3.564,72 Euro.

Zudem fallen aufgrund des „Off-Label-Use“ begleitende ärztliche Leistungen pro Patient in Höhe von 257,50 Euro – 360,02 Euro an; abzurechnen über die GOÄ [36]. Begleitende ärztliche Leistungen als relevante zus. notw. GKV-Leistung für Cyclophosphamid

Es fallen aufgrund des „Off-Label-Use“ von Cyclophosphamid begleitende ärztliche Leistungen pro Patient in Höhe von 139,39 Euro an; abzurechnen über die GOÄ [36].

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Therapiealternativen pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Hemangirol® (Propranolol)	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infan-	Stationäre Therapieinitiation Propranolol, DRG J67Z	1.622,61 €	2.709.759 € - 11.371.251 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	tilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert			
Therapiealternativen				
Dexamethason (z. B. InfectoDexaKrupp® 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>)	Candida-Prophylaxe (PZN: 9667349, N3)	12,17 €	20.317 € - 85.259 €
		Kontrolle Kalium-Spiegel (GOP 32081)	0,50 €	835 € - 3.504 €
Interferon-alfa (z. B. Roferon®-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>)	Begleitende Gabe von systemischen Steroiden (PZN: 07577004, N1)	507,07 € - 1.661,66 €	846.810 € - 11.644.913 €
		Begleitende ärztliche Leistungen (GOÄ)	389,19 €	649.947 € - 2.727.444 €
		Candida-Prophylaxe (PZN: 9667349, N3)	36,48 €	60.922 € - 255.652 €
Vincristin (z. B. Vincristin Liquid, L® 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>)	Portanlage zur Applikation, DRG J11B	3.564,72 €	5.953.082 € - 24.981.558 €
		Begleitende ärztliche Leistungen (GOÄ)	257,50 € - 360,02 €	430.025 € - 2.523.020 €
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan®)	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>)	Begleitende ärztliche Leistungen (GOÄ)	139,30 €	232.631 € - 976.214 €
Abwartendes Vorgehen	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	Keine	0 €	0 €
Laser-Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen	Keine	0 €	0 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom			
Kryo-Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	Keine	0 €	0 €
Operative Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	Keine	0 €	0 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die Therapiealternativen (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Hemangirol [®] (Propranolol)	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert	3632,17 € - 4137,96 €	6.065.724 € - 28.998.824 €
Therapiealternativen			
Dexamethason (z. B. Infecto-DexaKrupp [®] 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 €
Interferon-alfa (z. B. Roferon [®] -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 €
Vincristin (z. B. Vincristin Liquid, L [®] 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 €
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan [®])	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 €
Abwartendes Vorgehen	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	350,04 €	584.567 € - 2.453.080 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
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 €
Kryo-Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	39,21 € - 52,28 €	65.481 € - 366.378 €
Operative Therapie	Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom	1954,07 €	3.263.297 € - 13.694.123 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Zur Erläuterung der Jahrestherapiekosten ist im Folgenden noch einmal die Herleitung der einzelnen Parameter dargestellt (Tabelle 3-26).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-26: Erläuterung der Herleitung der Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten Arzneimittel pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten zus. notw. GKV-Leistungen pro Patient	Jahrestherapiekosten gesamt pro Patient ^a	Jahrestherapiekosten Arzneimittel GKV insgesamt in Euro ^g	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b, g}
Zu bewertendes Arzneimittel					
Hemangirol® (Propranolol)	2.009,56 € - 2.515,35 €	1.622,61 €	3632,17 € - 4137,96 €	3.355.965 € - 17.627.573 €	6.065.724 € - 28.998.824 €
Therapiealternativen					
Dexamethason (z. B. Infecto-DexaKrupp® 2 mg/5 ml-Saft)	101,01 € - 382,28 €	12,67 €	113,68 € - 394,95 €	168.687 € - 2.679.018 €	189.839 € - 2.767.782 €
Interferon-alfa (z. B. Roferon®-A 3 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung)	2.785,95 €	932,74 € - 2.087,33 €	3.718,69 € - 4.873,28 €	4.652.537 € - 19.523.938 €	6.210.216 € - 34.151.946 €
Vincristin (z. B. Vincristin Liquid, L® oder CELLCRISTIN 2 mg Injektionslösung)	66,56 € - 144,21 €	3.822,22 € - 3.924,74 €	3.888,78 € - 4.068,95 €	111.155 € - 1.010.624 €	6.494.263 € - 28.515.202 €
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan®)	16,91 €	139,30 €	156,21 €	28.240 € - 118.505 €	260.871 € - 1.094.720 €
Abwartendes Vorgehen ^c	350,04 €	-	350,04 €* ^c		584.567 € - 2.453.080 €
Laser-Therapie ^d	887,00 € - 1.108,75 €	-	887,00 € - 1.108,75 €* ^d		1.481.290 € - 7.770.120 €
Kryo-Therapie ^e	39,21 € - 52,28 €	-	39,21 € - 52,28 €* ^e		65.481 € - 366.378 €
Operative Therapie ^f	1.954,07 €	-	1954,07 €* ^f		3.263.297 € - 13.694.123 €
^a Jahrestherapiekosten gesamt pro Patient = Jahrestherapiekosten Arzneimittel pro Patient + Jahrestherapiekosten zus. notw. GKV-Leistungen pro Patient ^b Jahrestherapiekosten GKV insgesamt = Jahrestherapiekosten gesamt pro Patient * Größe der Zielpopulation ^c Kontinuierliche Anwendung, d.h. 365 Tage, Ambulanzpauschale vierteljährlich ^d 4 – 5 Anwendungen ^e 3 – 4 Anwendungen ^f 1 Anwendung ^g Die Größe der Zielpopulation liegt bei 1.670 – 7.008 Patienten * Mit der jeweiligen Anzahl der Anwendung multipliziert					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapiemöglichkeiten für Kinder mit proliferativen Hämangiomen werden sich in den kommenden Jahren voraussichtlich deutlich erweitern. Denn zurzeit laufen Studien mit den Wirkstoffen Timolol und Acebutolol in diesem Therapiegebiet, die Ende 2014 abgeschlossen sein sollten [40, 41]. Zudem arbeitet Pierre Fabre an der Entwicklung einer topischen Formulierung von Propranolol [42]. Die potentielle Erweiterung der Therapiemöglichkeiten bei infantilen Hämangiomen gestaltet die Darstellung zukünftiger Marktanteile schwierig. Die hier erfolgte Darstellung kann daher nur als eine erste Schätzung verstanden werden.

3.3.6.1 Zielpopulation

Die in Abschnitt 3.2.3 dargestellte Inzidenz behandlungsbedürftiger, proliferativer infantiler Hämangiome bei Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten ergibt eine Zielpopulation von 1.926 - 8.083 Patienten, die für eine Therapie mit Hemangiol[®] in Frage kommen. Eine Differenzierung zwischen ambulanter und stationärer Versorgung ist nicht notwendig, da die Therapie mit Hemangiol[®] maßgeblich im ambulanten Bereich stattfindet. Inwieweit noch andere Therapieoptionen weiterhin zum Tragen kommen, welche im Rahmen der Herleitung der zVT „patientenindividuell ausgerichtete Behandlung“ im vorliegenden Dossier dargestellt wurden (siehe Abschnitt 3.1.2), ist nicht abschätzbar.

3.3.6.2 Schätzung der Versorgungsanteile von Hemangiol[®]

Da es in dem Anwendungsgebiet „Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert“ keine in Deutschland arzneimittelrechtlich zugelassene Therapieoption gibt, ist davon auszugehen, dass nahezu alle in der Zielpopulation mit Hemangiol[®] behandelt werden.

Für die Schätzung der Versorgungsanteile sind zudem Faktoren wie Kontraindikationen und Abbruchraten bei der Therapie mit Hemangiol[®] von wesentlicher Relevanz. Gemäß der Fachinformation von Hemangiol[®] sind Säuglinge mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen die einzige Patientengruppe, bei der eine Gabe von Propranolol aufgrund fehlender Daten explizit nicht empfohlen wird [2]. Zwar wird auch darauf hingewiesen, dass Propranolol weder bei Kindern unter 5 Wochen, noch als Erstbehandlung bei Kindern über 5 Monaten angewendet werden sollte. Aufgrund des enggefassten Anwendungsgebietes: „Die Therapie

wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen“ wird eine Anwendung bei dieser besonderen Patientengruppe aber bereits ausgeschlossen. Bei Kindern in dem für die Behandlung mit Hemangiol[®] in Frage kommenden Alter ist eine vorliegende Leber- oder Nierenfunktionsstörung in der Regel mit einem Krankenhausaufenthalt verbunden. Dies liegt auch daran, dass die Funktionsstörungen oft mit anderen schweren Erkrankungen einhergehen oder eine deren Begleiterscheinung darstellen. Schätzungsweise 5-12% der Kinder, die aufgrund einer schweren Erkrankung hospitalisiert sind, weisen akute Nierenfunktionsstörungen auf [43-45]. Ein ähnliches Bild zeichnet sich für Kinder mit Leberfunktionsstörungen ab. Da die Zielpopulation nicht zum relevanten Teil aus Kindern mit schweren Erkrankungen besteht und in der Ermittlung der Zielpopulation bereits Unsicherheiten berücksichtigt wurden, werden bei der Schätzung der Versorgungsanteile die zu erwartenden geringen Anzahlen an Kindern mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vernachlässigt.

Zusätzlich zu den Kontraindikationen sind auch die zu erwartenden Therapieabbrüche unter der Behandlung mit Hemangiol[®] bei Kindern mit proliferativen infantilen Hämangiomen bei der Ermittlung der Versorgungsanteile zu berücksichtigen. Auf Basis der Ergebnisse aus der Phase II/III-Zulassungsstudie V00400SB201 zu Hemangiol[®] ist in dieser Patientengruppe eine Abbruchrate der Hemangiol[®]-Behandlung von 13,7% zu erwarten [46].

3.3.6.3 Zusammenfassung zu Versorgungsanteilen

Generell werden die Versorgungsanteile auf Basis der gesamten Zielpopulation von 1.926 – 8.083 Patienten berechnet. Aufgrund gewisser Unsicherheiten (siehe Abschnitt 3.3.6.1) wird eine Spanne von +/- 10% einkalkuliert. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit ergeben sich zunächst 1.733 – 8.891 Patienten als Zielpopulation. Aufgrund der in der Zulassungsstudie ermittelten Abbruchrate von 13,7% wäre diese Zielpopulation von 1.733 – 8.891 Patienten um diesen Prozentsatz zu reduzieren. Die tatsächliche Zahl unter Therapie mit Hemangiol[®] wird demnach im Versorgungsalltag vermutlich zwischen 1.496 – 7.673 liegen, dies entspricht 1.297 – 6.653 GKV-Patienten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten für Hemangiol[®] können aufgrund von Unsicherheit um +/-10% variieren und sich durch die Therapieabbrüche um ca. 13,7% verringern.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diene dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie(n) zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten der zu bewertenden und vergleichbaren Therapien

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war, publizierte Angaben für die Einschätzung der Jahrestherapiekosten von Propranolol sowie dessen Therapiealternativen aus Sicht der GKV zu identifizieren.

Die Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels und der Therapiealternativen wurden den jeweiligen Fachinformationen bzw. der aktuellen S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“ entnommen [1, 2]. Der durchschnittliche Jahresverbrauch aller Arzneimittel, ausgenommen Propranolol, wurde ebenfalls aus den Angaben der jeweiligen Fachinformation bzw. der aktuellen S2k-Leitlinie ermittelt.

Die Preisinformationen für alle Arzneimittel, ausgenommen Propranolol, wurden durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (online 15.07.2014) festgestellt. Der Herstellerabgabepreis für Propranolol entspricht dem zur Markteinführung gemeldeten Herstellerabgabepreis. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung und des Gesetzes zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler berechnet worden. (PharmAbschlG 2011)

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe bzw. die aktuelle S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“ zurückgegriffen [1, 2]. Außerdem wurden, wenn nötig, Richtlinien des G-BA und andere öffentlich zugängliche Beschlüsse und Verträge von Selbstverwaltungsorganen herangezogen, um die Versorgungsrealität besser abzubilden. Zur Bestimmung der Kosten nach der Gebührenordnung der Ärzte wurde diese bemüht.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (2012): Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter. [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/006-100.html>.
2. 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>.
3. Roche Pharma AG (2013): Roferon[®]-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung; Fachinformation. Stand: April 2013 [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. cell pharm GmbH (2012): VINCRISTIN LIQUID, L; Fachinformation. Stand: April 2012 [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Infectopharm (2013): InfectoDexaKrupp 2 mg/5 ml-Saft Fachinformation; Fachinformation. Stand: Februar 2013 [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Baxter Oncology GmbH (2013): Endoxan; Fachinformation. Stand: September 2013 [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Langer HE (2012): Prednisolon-Äquivalent. [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.rheuma-online.de/a-z/p/prednisolon-aequivalent.html>.
8. Rampini E, Rampini P, Occella C, Bleidl D (2000): Interferon alpha 2b for treatment of complex cutaneous haemangiomas of infancy: a reduced dosage schedule. The British journal of dermatology; 142(1):189-91.
9. 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.
10. Caucanas M, Paquet P, Henry F, Pierard-Franchimont C, Reginster MA, Pierard GE (2011): Intense pulsed-light therapy for proliferative haemangiomas of infancy. Case reports in dermatological medicine; 2011:253607.
11. Li DN, Gold MH, Sun ZS, Tang AR, Wang HB, Sheng-Kang L (2010): Treatment of infantile hemangioma with optimal pulse technology. Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology; 12(3):145-50.
12. Hohenleutner S, Badur-Ganter E, Landthaler M, Hohenleutner U (2001): Long-term results in the treatment of childhood hemangioma with the flashlamp-pumped pulsed dye laser: an evaluation of 617 cases. Lasers in surgery and medicine; 28(3):273-7.
13. Schuster K (2010): Behandlungsergebnisse nach differenzierter Therapie kutaner Hämangiome. [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.qucosa.de/fileadmin/data/qucosa/documents/6563/Dissertation%20KatjaSchuster.pdf>.

14. Fricke U, Zawinell A, Zeidan R (2013): DDD Definition. In: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs 8 Satz 5 SGB V. 31.
15. Bundesinstitut für Risikobewertung (2008): WHO-Referenzkurven für das Wachstum von Jungen (Z-Werte). [Zugriff: Juli 2014]. URL: http://www.bfr.bund.de/cm/343/who_referenzkurven_fuer_das_wachstum_von_jungen_z_werte.pdf.
16. Bundesinstitut für Risikobewertung (2008): WHO-Referenzkurven für das Wachstum von Mädchen (Z-Werte). [Zugriff: Juli 2014]. URL: http://www.bfr.bund.de/cm/343/who_referenzkurven_fuer_das_wachstum_von_maedchen_z_werte.pdf.
17. Becton Dickinson Austria GmbH (2014): Dosiskalkulator Körperoberfläche Kinder (KOF). [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.cato.eu/koerperoberflaeche-kinder.html>.
18. Acis[®] Arzneimittel (2014): Prednisolon Acis[®] Tabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2014 [Zugriff: 23.07.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2014): Prednisolon. [Zugriff: 23.07.2014]. URL: www.pharmnet-bund.de.
20. Allgemeine Ortskrankenkasse Bayern (2006): Vergütungsvereinbarung zwischen den Kassenverbänden und dem Klinikum der Universität Würzburg zum Grundvertrag über die Grundlagen der Vergütung der Leistungen der Hochschulambulanzen vom 02.04.2004, entsprechend den zum 1. Januar 2006 in Kraft getretenen gesetzlichen Änderungen des § 120 SGB V.
21. Allgemeine Ortskrankenkasse Bayern (2006): Vergütungsvereinbarung zwischen den Kassenverbänden und dem Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München zum Grundvertrag über die Grundlagen der Vergütung der Leistungen der Hochschulambulanzen vom 02.04.2004, entsprechend den zum 1. Januar 2006 in Kraft getretenen gesetzlichen Änderungen des § 120 SGB V.
22. Allgemeine Ortskrankenkasse Bayern (2006): Vergütungsvereinbarung zwischen den Kassenverbänden und dem Klinikum der Universität München zum Grundvertrag über die Grundlagen der Vergütung der Leistungen der Hochschulambulanzen vom 02.04.2004, entsprechend den zum 1. Januar 2006 in Kraft getretenen gesetzlichen Änderungen des § 120 SGB V.
23. Allgemeine Ortskrankenkasse Bayern (2006): Vergütungsvereinbarung zwischen den Kassenverbänden und dem Universitätsklinikum Erlangen zum Grundvertrag über die Grundlagen der Vergütung der Leistungen der Hochschulambulanzen vom 02.04.2004, entsprechend den zum 1. Januar 2006 in Kraft getretenen gesetzlichen Änderungen des § 120 SGB V.
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2014): Einheitlicher Bewertungsmaßstab - Gesamt - Stand 3. Quartal 2014. [Zugriff: 23.07.2014]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2014.pdf.
25. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (2014): Fallpauschalen-Katalog (DRG). [Zugriff: Juli 2014]. URL: www.g-drg.de/cms/inek_site_de/content/download/4572/36484/version/3/file/Fallpauschalenkatalog+2014_20140120.pdf.
26. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2014): OPS-Katalog. [Zugriff: Juli 2014]. URL:

- www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/ops/version2014/systematik/p1sbp2014-20131104.zip.
27. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2014): ICD-Katalog. [Zugriff: Juli 2014]. URL: www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2014/systematik/x1gbp2014.zip.
 28. DRG Research Group Universitätsklinikum Münster (2014): Webgrouper Operative Entfernung des Hämangioms. [Zugriff: 06.02.2014]. URL: <http://drg.uni-muenster.de>.
 29. TEVA GmbH (2011): Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2011 [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 30. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. (2013): Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*; 131(1):128-40.
 31. Bundesministerium für Gesundheit (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. *Bundesgesetzblatt*:2324-8.
 32. Allgemeine Ortskrankenkassen (2012): Auszüge (Tit. I.3 und Tit. I.4.1.) aus RdSchr. 12a vom 27.02.2012: Gemeinsames Rundschreiben betr. Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstrukturgesetz - GKV-VStG); hier: Leistungsrechtliche Vorschriften“ der Spitzenverbände der Krankenkassen vom 27. Februar 2012.
 33. DRG Research Group Universitätsklinikum Münster (2014): Webgrouper stationäre Therapieinitiierung Hemangiol [Zugriff: 04.02.2014]. URL: <http://drg.uni-muenster.de>.
 34. DRG Research Group Universitätsklinikum Münster (2014): Webgrouper ambulante Therapieinitiierung Hemangiol [Zugriff: 06.05.2014]. URL: <http://drg.uni-muenster.de>.
 35. Acis® Arzneimittel (2012): Nystatin acis® Suspension; Fachinformation. Stand: September 2012 [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 36. Pierre Fabre Dermatologie (2014): Tabelle: GOÄ Abrechnung.
 37. DRG Research Group Universitätsklinikum Münster (2014): Webgrouper Portanlage Vincristin. [Zugriff: 05.02.2014]. URL: <http://drg.uni-muenster.de>.
 38. Medvergleich (2014): Babyport Preisvergleich. [Zugriff: 12.06.2014]. URL: <http://www.medvergleich.de/Preisvergleich-BABYPORT/?q=BABYPORT>.
 39. Wolfram Droh GmbH (2014): B.Braun Celsite Baby-Port-Kathetersystem, venös. [Zugriff: 11.07.2014]. URL: <http://www.droh.de/suche.do?search=Baby-port>.
 40. Clinical Trials (2014): NCT01743885 Efficacy and Safety of Propranolol Versus Acebutolol on the Proliferative Phase of Infantile Hemangioma. [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01743885?term=hemangioma&rank=5>.
 41. Clinical Trials (2013): Timolol for the Prevention of Proliferation of Infantile Hemangioma (TiPPIH Trial). [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01434849?term=hemangioma&rank=8>.
 42. Clinical Trials (2013): Study in Infants With Infantile Hemangioma to Compare Propranolol Gel to Placebo. [Zugriff: Juli 2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01512173&Search=Search>.
 43. Martin SM, Balestracci A, Aprea V, Bolasell C, Wainsztein R, Debaisi G, et al. (2013): Acute kidney injury in critically ill children: incidence and risk factors for mortality. *Archivos argentinos de pediatria*; 111(5):411-6.

44. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL (2005): Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*; 45(1):96-101.
45. Basu RK, Chawla LS, Wheeler DS, Goldstein SL (2012): Renal angina: an emerging paradigm to identify children at risk for acute kidney injury. *Pediatric nephrology*; 27(7):1067-78.
46. Pierre Fabre Dermatologie (2012): V00400SB201 - A randomized, controlled, multidose, multicenter, adaptive phase II/III study in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy to compare four regimens of propranolol (1 or 3 mg/kg/day for 3 or 6 months) to placebo (double blind).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Hemangirol[®] entnommen [1]. Alle in dem vorliegenden Abschnitt angegebenen Abschnittsverweise entsprechen den Original-Vorgaben aus dieser Fachinformation.

3.4.1.1 Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit HEMANGIOL⁷ 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.

3.4.1.2 Dosierung und Art der Anwendung

3.4.1.2.1 Dosierung

Die Dosierung ist als Propranolol (Base) angegeben.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg KG/Tag, die in zwei separate Dosen zu 0,5 mg/kg KG aufgeteilt wird. Es wird empfohlen, die Dosiserhöhung bis zur therapeutischen Dosis unter ärztlicher Aufsicht wie folgt vorzunehmen: 1 Woche lang 1 mg/kg KG/Tag, anschließend 1 Woche lang 2 mg/kg KG/Tag und dann 3 mg/kg KG/Tag als Erhaltungsdosis.

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. Zwischen den beiden Einnahmen muss ein zeitlicher Abstand von mindestens 9 Stunden liegen. Das Arzneimittel ist während oder kurz nach einer Nahrungsaufnahme einzunehmen.

Wenn das Kind nichts zu sich nimmt oder erbricht, wird empfohlen, die Dosis auszulassen.

⁷HEMANGIOL wird in diesem Abschnitt aufgrund der Beibehaltung der ursprünglichen Schreibweise in der Fachinformation im Gegensatz zur Schreibweise in den anderen Abschnitten des Dossiers in Großbuchstaben geschrieben

Sollte das Kind eine Dosis ausspucken oder das Arzneimittel nicht vollständig aufnehmen, ist vor der nächsten vorgesehenen Dosis keine weitere Dosis zu verabreichen.

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.

3.4.1.2.2 Dauer der Behandlung

HEMANGIOL ist über einen Zeitraum von 6 Monaten anzuwenden.

Beim Absetzen der Behandlung ist es nicht nötig, die Dosis schrittweise zu reduzieren.

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.

3.4.1.2.3 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.

3.4.1.2.4 Säuglinge mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Da keine Daten vorliegen, ist die Verabreichung des Arzneimittels an Säuglinge mit eingeschränkter Leber- und- Nierenfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

3.4.1.2.5 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Um dem Risiko einer Hypoglykämie vorzubeugen, ist HEMANGIOL während oder unmittelbar nach einer Nahrungsaufnahme anzuwenden. Das Arzneimittel soll mittels einer graduieren Oralspritze direkt in den Mund des Kindes gegeben werden. Die Spritze liegt der Flasche mit der Lösung zum Einnehmen bei und ist für Milligramm Propranolol (Base) kalibriert (siehe Gebrauchsanleitung in Abschnitt 3 der Packungsbeilage).

Die Flasche sollte vor der Verwendung nicht geschüttelt werden.

Falls nötig, kann das Arzneimittel in einer kleinen Menge Säuglingsmilch oder altersgerechtem Apfel- und/oder Orangensaft verdünnt werden. Das Arzneimittel darf nicht in die volle Flasche gegeben werden.

Das Arzneimittel kann für Kinder mit einem Gewicht von bis zu 5 kg mit einem Teelöffel (ungefähr 5 ml) Milch gemischt werden, für Kinder mit einem Gewicht von mehr als 5 kg mit einem Esslöffel (ungefähr 15 ml) Milch oder Fruchtsaft. Die Mischung kann in einer Babyflasche verabreicht werden. Die Mischung sollte innerhalb von 2 Stunden verwendet werden.

Um das Risiko einer Hypoglykämie auszuschalten, müssen HEMANGIOL 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.

3.4.1.3 Gegenanzeigen

- Frühgeborene, bei denen das korrigierte Alter von 5 Wochen noch nicht erreicht ist (das korrigierte Alter wird errechnet, indem man die Anzahl der Wochen, die das Kind zu früh geboren wurde, vom tatsächlichen Alter abzieht)
- Gestillte Kinder, deren Mutter mit Arzneimitteln behandelt wird, die nicht zusammen mit Propranolol angewendet werden dürfen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Asthma oder anamnestisch bekannter Bronchospasmus
- Atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades
- Erkrankung des Sinusknotens (einschließlich sinuatrialer Block)
- Bradykardie unterhalb folgender Grenzwerte:

Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate
Herzfrequenz (Herzschläge/Minute)	100	90	80

- Niedriger Blutdruck unterhalb folgender Grenzwerte:

Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate
Blutdruck (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Kardiogener Schock
- Nicht medikamentös kontrollierte Herzinsuffizienz
- Prinzmetal-Angina
- Schwere periphere arterielle Kreislaufstörungen (Raynaud-Phänomen)
- Patienten mit Hypoglykämieeigung
- Phäochromozytom

3.4.1.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

3.4.1.4.1 Therapiebeginn

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.

Falls eine Herzanomalie vermutet wird, muss vor Beginn der Behandlung der Rat eines Spezialisten eingeholt werden, um alle zugrundeliegenden Kontraindikationen zu bestimmen.

Im Falle einer akuten broncho-pulmonalen Anomalie ist der Behandlungsbeginn aufzuschieben.

3.4.1.4.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung kann Propranolol eine Bradykardie oder Blutdruckstörungen auslösen oder verschlimmern. Eine Bradykardie ist zu diagnostizieren, wenn die Herzfrequenz um mehr als 30 bpm gegenüber dem Ausgangswert sinkt. Bradykardie ist definiert als eine Herzfrequenz unter den folgenden Grenzwerten:

Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate
Herzfrequenz	100	90	80

Nach der ersten Einnahme und jeder Dosiserhöhung sind mindestens 2 Stunden lang stündlich eine klinische Überwachung sowie eine Überwachung der Herzfrequenz vorzunehmen. Falls eine symptomatische Bradykardie oder Bradykardie unter 80 bpm auftritt, ist sofort der Rat eines Spezialisten einzuholen.

Falls zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere und/oder symptomatische Bradykardie oder Hypotonie auftritt, ist die Behandlung abzusetzen und der Rat eines Spezialisten einzuholen.

3.4.1.4.3 Hypoglykämie

Propranolol verhindert die Reaktion auf endogene Katecholamine, die normalerweise einer Hypoglykämie entgegenwirken. Das Arzneimittel maskiert die adrenergen Warnzeichen einer Hypoglykämie, insbesondere Tachykardie, Zitterigkeit, Angst und Hunger. Besonders bei nicht erfolgter Nahrungsaufnahme, Erbrechen oder Überdosierung kann Propranolol eine Hypoglykämie bei Kindern verschlimmern.

Diese hypoglykämischen Episoden im Zusammenhang mit der Einnahme von Propranolol können sich in Ausnahmefällen in Form von Krampfanfällen und/oder Koma manifestieren.

Bei Auftreten der klinischen Anzeichen einer Hypoglykämie muss dem Kind eine zuckerhaltige Lösung zu trinken gegeben und die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Bis zum Verschwinden der Symptome muss das Kind entsprechend überwacht werden.

Bei Kindern mit Diabetes muss der Blutzucker verstärkt überwacht werden.

3.4.1.4.4 Erkrankungen der Atemwege

Im Falle einer Infektion der unteren Atemwege, die mit Atemnot und pfeifender oder keuchender Atmung einhergeht, ist die Behandlung vorübergehend abzusetzen. Es können Beta-2-Agonisten und inhalierbare Kortikosteroide angewendet werden. Eine erneute Verabreichung von Propranolol kann erwogen werden, wenn das Kind vollständig genesen ist; bei einem erneuten Auftreten der Atemwegserkrankung ist die Behandlung dauerhaft abzusetzen.

Im Falle eines isolierten Bronchospasmus muss die Behandlung ebenfalls dauerhaft abgesetzt werden.

3.4.1.4.5 Herzinsuffizienz:

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz stellt die sympathische Stimulation möglicherweise eine entscheidende Komponente zur Unterstützung der Kreislauffunktion dar. Folglich könnte sich eine Hemmung dieser Stimulation durch Betablockade in einer stärkeren Insuffizienz niederschlagen.

3.4.1.4.6 PHACE-Syndrom

Es liegen nur sehr wenige Sicherheitsdaten zu Propranolol bei Patienten mit PHACE-Syndrom vor.

Durch den Blutdruckabfall und die Verminderung des Blutflusses durch verstopfte, enge oder von Stenose betroffene Gefäße könnte Propranolol bei Patienten mit PHACE-Syndrom und schweren zerebrovaskulären Anomalien das Schlaganfallrisiko erhöhen.

Vor der Entscheidung über eine Therapie mit Propranolol sind Säuglinge mit einem großen infantilen Hämangiom im Gesichtsbereich gründlich auf eine mögliche Arteriopathie im Zusammenhang mit dem PHACE-Syndrom zu untersuchen. Dabei müssen eine Magnetresonanztomographie von Kopf und Hals sowie ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung des Herzens unter Einbeziehung des Aortenbogens durchgeführt werden.

Der Rat eines Spezialisten ist einzuholen.

3.4.1.4.7 Stillzeit

Propranolol geht in die Muttermilch über. Frauen, die mit Propranolol behandelt werden und ihr Kind stillen, müssen ihren Arzt informieren.

3.4.1.4.8 Leber- oder Nierenversagen

Propranolol wird in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Da zu Kindern keine Daten vorliegen, wird Propranolol bei Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2. der Fachinformation).

3.4.1.4.9 Überempfindlichkeit

Bei Patienten, bei denen wahrscheinlich eine schwere anaphylaktische Reaktion, unabhängig von der Ursache und insbesondere mit jodhaltigen Kontrastmitteln, auftritt, kann eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern zu einer Verstärkung der Reaktion und einer Resistenz gegenüber der Behandlung mit Adrenalin in normaler Dosierung führen.

3.4.1.4.10 Vollnarkose

Betarezeptorenblocker führen zu einer Abschwächung der Reflextachykardie und einem erhöhten Hypotonierisiko. Der Anästhesist muss über die Behandlung des Patienten mit Betarezeptorenblockern informiert werden.

Wenn ein Patient für einen chirurgischen Eingriff vorgesehen ist, ist die Behandlung mit Betarezeptorenblockern mindestens 48 Stunden vor dem Eingriff abzusetzen.

3.4.1.4.11 Hyperkaliämie

Bei Patienten mit großen ulzerierten Hämangiomen traten Fälle von Hyperkaliämie auf. Bei diesen Patienten ist eine Überwachung der Elektrolyte angezeigt.

3.4.1.4.12 Psoriasis

Bei Patienten, die unter Psoriasis leiden, wurde unter Betarezeptorenblockern über eine Verschlechterung der Krankheit berichtet. Die Notwendigkeit der Behandlung ist daher sorgfältig abzuwägen.

3.4.1.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da keine spezifischen Studien an Kindern durchgeführt wurden, handelt es sich hierbei um die bei Erwachsenen bekannten Arzneimittelwechselwirkungen mit Propranolol. In folgenden beiden Situationen (die sich gegenseitig nicht ausschließen) sind Kombinationen zu berücksichtigen:

- Säuglinge, die mit einem der im Folgenden aufgeführten oder anderen Arzneimitteln behandelt werden.
- Gestillte Säuglinge, deren Mutter eines der folgenden oder andere Arzneimittel einnimmt bzw. anwendet. Im letzteren Fall ist abzuwägen, ob das Stillen unterbrochen werden muss.

Eine engmaschige klinische Überwachung jeglicher eingeschränkten Toleranz gegenüber Propranolol ist angezeigt.

3.4.1.5.1 Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung

Bradykardie-induzierende Calciumkanalblocker (Diltiazem, Verapamil, Bepridil)

Die gleichzeitige Gabe von Propranolol kann zu einem veränderten Automatismus (übermäßige Bradykardie, Sinusarrest), sinoatrialen und atrioventrikulären Überleitungsstörungen sowie einem erhöhten Risiko für mit Herzinsuffizienz einhergehende ventrikuläre Arrhythmien (Torsades-de-Pointes) führen.

Diese Kombination darf nur unter engmaschiger klinischer Beobachtung und EKG-Überwachung, insbesondere zu Beginn der Behandlung, verabreicht werden.

3.4.1.5.2 Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Kardiovaskuläre Arzneimittel

Antiarrhythmika

- Propafenon weist negativ inotrope und betablockierende Eigenschaften auf, die additiv zu den Eigenschaften von Propranolol wirken können. Vorsicht ist trotz der beruhigenden Resultate einer Studie an gesunden Probanden geboten.
- Der Metabolismus von Propranolol ist bei gleichzeitiger Gabe von Chinidin vermindert, was zu einer zwei- bis dreifach erhöhten Blutkonzentration und einem größeren Ausmaß der klinischen Betablockade führt.
- Amiodaron ist ein Antiarrhythmikum mit negativ chronotropen Eigenschaften, die additiv zu den bei Betarezeptorenblockern wie Propranolol nachgewiesenen Eigenschaften wirken können. Durch Unterdrückung der sympathischen Kompensationsmechanismen kann es zu Störungen der kardialen Kontraktilität und Erregungsleitung kommen.
- Die Metabolisierung von Lidocain wird durch gleichzeitige Gabe von Propranolol gehemmt, was zu 25% höheren Lidocain-Konzentrationen führt. Nach gleichzeitiger Anwendung von Propranolol wurde über eine Lidocain-Toxizität (unerwünschte neurologische und Herzwirkungen) berichtet.

Digitalisglykoside

Digitalisglykoside und Betarezeptorenblocker verlängern beide die atrioventrikuläre Überleitungszeit und senken die Herzfrequenz. Die gleichzeitige Gabe kann das Bradykardierisiko erhöhen.

Dihydropyridine

Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten, die einen Betarezeptorenblocker erhalten, ein Dihydropyridin angewendet wird. Beide Wirkstoffe können Hypotonie und/oder Herzinsuffizienz bei Patienten hervorrufen, deren Herzfunktion partiell durch additive inotrope Effekte kontrolliert wird. Die gleichzeitige Gabe kann die reflektorische Sympathikus-Reaktion, die bei überschießender distaler Gefäßerweiterung aktiviert ist, vermindern.

Blutdruck senkende Mittel (ACE-Hemmer, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Alpha-Blocker, gleich welcher Indikation, zentral wirksame blutdrucksenkende Mittel, Reserpin usw.)

In Kombination mit Betarezeptorenblockern können Blutdruck senkende Mittel Hypotonie, insbesondere orthostatische Hypotonie hervorrufen oder verstärken. Hinsichtlich *zentral wirksamer blutdrucksenkender Mittel* können Betarezeptorenblocker, die nach einem abrupten Absetzen von Clonidin möglicherweise auftretende Rebound-Hypertonie verstärken. Propranolol muss mehrere Tage vor Beendigung der Behandlung mit Clonidin abgesetzt werden.

Nicht-kardiovaskuläre Arzneimittel

Kortikosteroide

Bei Patienten mit infantilem Hämangiom könnte ein erhöhtes Risiko bestehen, wenn sie eine Behandlung mit Kortikosteroiden erhalten haben oder derzeit begleitend erhalten, da die adrenale Suppression zu einem Verlust der gegenregulierenden Kortisolantwort führen und das Hypoglykämierisiko erhöhen kann. Dies gilt auch für gestillte Kinder, deren Mütter hochdosiert und langanhaltend mit Kortikosteroiden behandelt werden.

Nicht-steroidale Antirheumatika

Berichten zufolge schwächen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) die antihypertensive Wirkung von Betarezeptorenblockern ab.

Orthostatische Hypotonie-induzierende Arzneimittel

Die Wirkungen von Arzneimitteln, die eine posturale Hypotonie induzieren (Nitratderivate, Phosphodiesterase-5-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Dopaminagonisten, Levopoda, Amifostin, Baclofen...) können bei gleichzeitiger Gabe von Betarezeptorenblockern verstärkt sein.

Enzyminduktoren

Bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren wie Rifampicin oder Phenobarbital können die Blutspiegel von Propranolol erniedrigt sein.

Hypoglykämische Wirkstoffe

Alle Betarezeptorenblocker können bestimmte Symptome einer Hypoglykämie maskieren: Herzklopfen und Tachykardie.

Bei der Anwendung von Propranolol neben einer hypoglykämischen Therapie bei Diabetespatienten ist Vorsicht geboten, da die hypoglykämische Reaktion auf Insulin verlängert sein könnte. In diesem Fall muss die betreuende Person informiert und der Blutzuckerspiegel häufiger gemessen werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Lipidsenkende Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cholestyramin oder Colestipol und Propranolol waren die Propranolol-Konzentrationen um bis zu 50% erniedrigt.

Inhalationsnarkotika

Inhalationsnarkotika können sowohl die Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels als auch die kompensatorische Gefäßkontraktion herabsetzen, wenn sie zusammen mit Propranolol verabreicht werden. Betastimulierende Wirkstoffe können verwendet werden, um die betablockierenden Wirkung aufzuheben.

3.4.1.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

3.4.1.6.1 Schwangerschaft

Nicht relevant.

3.4.1.6.2 Stillzeit

Stillende Mütter: siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5.

3.4.1.6.3 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht relevant.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR von Hemangirol[®] enthält keinen Anhang IV [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EU-Risk-Management-Plan enthält folgende, im EPAR veröffentlichte und in der folgenden Tabelle 3-27 dargestellten Maßnahmen:

Tabelle 3-27: Zusammenfassung des Risikomanagementplans

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Vorgeschlagene zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung																
Wichtige identifizierte Risiken																		
Bradykardie und Intensivierung des AV-Blocks	<p>In der Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.3: Bradykardie unterhalb der folgenden Grenzwerte:</p> <table border="1" data-bbox="448 674 1153 857"> <thead> <tr> <th>Alter</th> <th>0-3 Monate</th> <th>3-6 Monate</th> <th>6-12 Monate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Herzfrequenz (Schläge/ min)</td> <td>100</td> <td>90</td> <td>80</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abschnitt 4.4: Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung kann Propranolol eine Bradykardie oder Blutdruckstörungen auslösen oder verschlimmern. Eine Bradykardie ist zu diagnostizieren, wenn die Herzfrequenz um mehr als 30 bpm gegenüber dem Ausgangswert sinkt. Bradykardie ist definiert als eine Herzfrequenz unter den folgenden Grenzwerten:</p> <table border="1" data-bbox="448 1218 1153 1402"> <thead> <tr> <th>Alter</th> <th>0-3 Monate</th> <th>3-6 Monate</th> <th>6-12 Monate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Herzfrequenz (Schläge/ Min)</td> <td>100</td> <td>90</td> <td>80</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nach der ersten Einnahme und jeder Dosiserhöhung sind mindestens 2 Stunden lang stündlich eine klinische Überwachung, einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz, vorzunehmen. Falls eine symptomatische Bradykardie oder Bradykardie unter 80 bpm auftritt, ist sofort der Rat eines Spezialisten einzuholen.</p> <p>Falls zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere und/oder symptomatische Bradykardie oder Hypotonie auftritt, ist die Behandlung abzusetzen und der Rat eines Spezialisten einzuholen.</p> <p>Abschnitt 4.8: Bradykardie, verringerte Herzfrequenz</p>	Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate	Herzfrequenz (Schläge/ min)	100	90	80	Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate	Herzfrequenz (Schläge/ Min)	100	90	80	<p><i>Leitfaden für Angehörige und Betreuer/ Pflegepersonen (nur Bradykardie)</i></p>
Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate															
Herzfrequenz (Schläge/ min)	100	90	80															
Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate															
Herzfrequenz (Schläge/ Min)	100	90	80															

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Vorgeschlagene zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung								
	<p>In der Packungsbeilage:</p> <p>HEMANGIOL darf nicht eingenommen werden, wenn Ihr Kind eine für sein Alter niedrige Herzfrequenz hat. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie nicht sicher sind.</p> <p>HEMANGIOL kann zu einer Blutdrucksenkung (Hypotonie) und einer Verringerung der Herzfrequenz (Bradykardie) führen. Daher wird Ihr Kind für 2 Stunden nach der ersten Gabe oder nach einer Dosiserhöhung klinisch überwacht und die Herzfrequenz kontrolliert. Während der weiteren Behandlung wird Ihr Arzt Ihr Kind regelmäßig untersuchen.</p> <p>Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Ihr Kind bei der Einnahme von HEMANGIOL Anzeichen von Müdigkeit, Kälte, Blässe, bläulicher Hautfarbe oder Ohnmacht zeigt.</p> <p><u>In Abschnitt "Mögliche Nebenwirkungen"</u></p> <p>Bradykardie (anormal geringe Herzfrequenz)</p> <p>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschließlich rezeptpflichtiges Medikament - Initiierung durch Ärzte, 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 									
Hypotonie	<p>In der Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.3:</p> <p>Niedriger Blutdruck unterhalb der folgenden Grenzwerte:</p> <table border="1" data-bbox="448 1742 1139 1928"> <thead> <tr> <th>Alter</th> <th>0-3 Monate</th> <th>3-6 Monate</th> <th>6-12 Monate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Blutdruck (mmHg)</td> <td>65/45</td> <td>70/50</td> <td>80/55</td> </tr> </tbody> </table>	Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate	Blutdruck (mmHg)	65/45	70/50	80/55	<p><i>Hemangiol (Propranolol)</i> <i>Leitfaden für Angehörige und Betreuer/ Pflegepersonen</i></p>
Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate							
Blutdruck (mmHg)	65/45	70/50	80/55							

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Vorgeschlagene zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Abschnitt 4.4: Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung kann Propranolol eine Bradykardie oder Blutdruckstörungen auslösen oder verschlimmern. Nach der ersten Einnahme und jeder Dosiserhöhung sind mindestens 2 Stunden lang stündlich eine klinische Überwachung, einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz, vorzunehmen. Falls eine symptomatische Bradykardie oder Bradykardie unter 80 bpm auftritt, ist sofort der Rat eines Spezialisten einzuholen. Falls zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere und/oder symptomatische Bradykardie oder Hypotonie auftritt, ist die Behandlung abzusetzen und der Rat eines Spezialisten einzuholen.</p> <p>Abschnitt 4.8: Hypotonie, verringerter Blutdruck</p> <p>In der Packungsbeilage: HEMANGIOL darf nicht eingenommen werden, wenn Ihr Kind einen sehr niedrigen Blutdruck hat. HEMANGIOL kann zu einer Blutdrucksenkung (Hypotonie) und einer Verringerung der Herzfrequenz (Bradykardie) führen. Daher wird Ihr Kind für 2 Stunden nach der ersten Gabe oder nach einer Dosiserhöhung klinisch überwacht und die Herzfrequenz kontrolliert. Während der weiteren Behandlung wird Ihr Arzt Ihr Kind regelmäßig untersuchen. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Ihr Kind bei der Einnahme von HEMANGIOL Anzeichen von Müdigkeit, Kälte, Blässe, bläulicher Hautfarbe oder Ohnmacht zeigt.</p> <p><u>In Abschnitt "Mögliche Nebenwirkungen"</u> - Verminderter Blutdruck</p> <p>Weitere Routinemaßnahmen zur Risiko-</p>	

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Vorgeschlagene zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Minimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschließlich rezeptpflichtiges Medikament - Initiierung durch Ärzte, 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. 	
Hypoglykämie und damit zusammenhängende Krampfanfälle	<p>In der Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.2: Um dem Risiko einer Hypoglykämie vorzubeugen, ist HEMANGIOL während oder unmittelbar nach einer Nahrungsaufnahme anzuwenden. Das Arzneimittel soll mittels einer graduierten Oralspritze direkt in den Mund des Kindes gegeben werden. Die Spritze liegt der Flasche mit der Lösung zum Einnehmen bei und ist für Milligramm Propranolol (Base) kalibriert (siehe Gebrauchsanleitung in Abschnitt 3 der Packungsbeilage).</p> <p>Wenn das Kind nichts zu sich nimmt oder erbricht, wird empfohlen, die Dosis auszulassen.</p> <p>Abschnitt 4.3: Kleinkinder mit Hypoglykämieeigung; Frühgeborene, bei denen das korrigierte Alter von 5 Wochen noch nicht erreicht ist.</p> <p>Abschnitt 4.4: Propranolol verhindert die Reaktion auf endogene Katecholamine, die normalerweise einer Hypoglykämie entgegenwirken. Das Arzneimittel maskiert die adrenergen Warnzeichen einer Hypoglykämie, insbesondere Tachykardie, Zitterigkeit, Angst und Hunger. Besonders bei nicht erfolgter Nahrungsaufnahme, Erbrechen oder Überdosierung kann Propranolol eine Hypoglykämie bei Kindern verschlimmern.</p> <p>Diese hypoglykämischen Episoden im Zusammen-</p>	<p><i>Hemangirol (Propranolol) Leitfaden für Angehörige und Betreuer/ Pflegerpersonen</i></p>

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Vorgeschlagene zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>hang mit der Einnahme von Propranolol können sich in Ausnahmefällen in Form von Krampfanfällen und/oder Koma manifestieren.</p> <p>Bei Auftreten der klinischen Anzeichen einer Hypoglykämie muss dem Kind eine zuckerhaltige Lösung zu trinken gegeben und die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Bis zum Verschwinden der Symptome muss das Kind entsprechend überwacht werden.</p> <p>Bei Kindern mit Diabetes muss der Blutzucker verstärkt überwacht werden.</p> <p>Abschnitt 4.8: Hypoglykämischer Krampfanfall, verminderter Blutzucker</p> <p>In der Packungsbeilage: <u>In Abschnitt “Was sollten Sie vor der Anwendung von HEMANGIOL bei Ihrem Kind beachten?”</u> HEMANGIOL darf nicht eingenommen werden, wenn Ihr Kind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zu früh geboren wurde und es das korrigierte Alter von 5 Wochen noch nicht erreicht hat (das korrigierte Alter ist das Alter, das das Frühgeborene haben würde, wenn es an seinem erwarteten Geburtstermin geboren wäre). - weniger als 2 kg wiegt. - zu einem niedrigen Blutzuckerspiegel neigt. <p><u>In Abschnitt „Warnhinweise“</u> Dieses Arzneimittel kann Warnzeichen einer Hypoglykämie (auch bekannt als niedriger Blutzuckerspiegel) überdecken, insbesondere, wenn der Säugling nüchtern ist, erbricht oder im Falle einer Überdosierung. Diese Warnzeichen können sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geringfügig: Blässe, Müdigkeit, Schwitzen, Zittern, Herzklopfen, Angstzustände, Hunger, Schwierigkeiten aufzuwachen. - Schwerwiegend: übermäßiges Schlafen, verminderte Ansprechbarkeit, nichterfolgte Nahrungs- 	

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Vorgeschlagene zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>aufnahme, Körpertemperaturabfall, Krämpfe (Anfälle), Atemaussetzer, Bewusstseinsverlust.</p> <p>Zur Vermeidung einer Hypoglykämie muss Ihr Kind während der Behandlung regelmäßig gefüttert werden. Wenn Ihr Kind nicht isst, eine andere Krankheit entwickelt oder erbricht, wird empfohlen, die Dosis auszulassen. VERABREICHEN SIE IHREM KIND DIE NÄCHSTE HEMANGIOL-GABE ERST WIEDER, NACHDEM ES AUSREICHEND NAHRUNG ZU SICH GENOMMEN HAT.</p> <p>Zeigt Ihr Kind während der Einnahme von HEMANGIOL irgendwelche Anzeichen einer Hypoglykämie, geben Sie ihm, wenn möglich, eine zuckerhaltige Flüssigkeit zu trinken. Sollten die Anzeichen fortbestehen, rufen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder fahren Sie direkt ins Krankenhaus.</p> <p><u>In Abschnitt „Wie geben Sie HEMANGIOL Ihrem Kind“.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dieses Arzneimittel wird während oder direkt nach der Mahlzeit gegeben. - Geben Sie Ihrem Kind regelmäßig zu essen, um längere Hungerperioden zu vermeiden. - Wenn Ihr Kind nicht isst oder erbricht, wird empfohlen, die Dosis auszulassen. - Wenn Ihr Kind eine Dosis wieder ausspuckt oder wenn Sie unsicher sind, ob es das Arzneimittel vollständig zu sich genommen hat, geben Sie keine weitere Dosis, warten Sie einfach bis zur nächsten vorgesehenen Dosis. - HEMANGIOL und die Nahrung müssen von derselben Person gegeben werden, um die Gefahr einer Hypoglykämie auszuschalten. Wenn mehrere Personen einbezogen sind, ist eine gute Kommunikation notwendig, um die Sicherheit Ihres Kindes zu gewährleisten. 	

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Vorgeschlagene zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p><u>In Abschnitt “Mögliche Nebenwirkungen”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Verminderter Blutzuckerspiegel - Konvulsionen (Muskelkrämpfe) im Zusammenhang mit Hypoglykämie (anormal niedriger Blutzuckerspiegel) <p>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschließlich rezeptpflichtiges Medikament - Initiierung durch Ärzte, 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 	
Bronchospasmus und Hyperreaktivitätsreaktionen	<p>In der Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.3: Asthma oder anamnestisch bekannter Bronchospasmus</p> <p>Abschnitt 4.4: Im Falle einer Infektion der unteren Atemwege, die mit Atemnot und pfeifender oder keuchender Atmung einhergeht, ist die Behandlung vorübergehend abzusetzen. Es können Beta-2-Agonisten und inhalierbare Kortikosteroide angewendet werden. Eine erneute Verabreichung von Propranolol kann erwogen werden, wenn das Kind vollständig genesen ist; bei einem erneuten Auftreten ist die Behandlung dauerhaft abzusetzen.</p> <p>Im Fall eines isolierten Bronchospasmus muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.</p> <p>Abschnitt 4.8: Bronchospasmus, Bronchiolitis, Bronchitis</p> <p>In der Packungsbeilage:</p>	<p><i>Hemangiol (Propranolol) Leitfaden für Angehörige und Betreuer/ Pflegepersonen</i></p>

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Vorgeschlagene zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>HEMANGIOL darf nicht eingenommen werden, wenn Ihr Kind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asthma hat oder bereits einmal früher Atemprobleme hatte. <p><u>In Abschnitt "Warnhinweise"</u></p> <p>Gefahr von Bronchospasmen (Verkrampfung der Atemwege)</p> <p>Stellen Sie die Behandlung ein und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie nach einer Gabe von HEMANGIOL bei Ihrem Kind Symptome beobachten, die auf einen Bronchospasmus (eine vorübergehende Verengung der Bronchialäste, die zu Atemschwierigkeiten führt) hinweisen wie Husten, schnelles oder schweres Atmen oder Keuchen, zusammen mit oder ohne bläulich verfärbter Haut.</p> <p><u>In Abschnitt "Mögliche Nebenwirkungen"</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bronchiolitis (Entzündung von kleinen Bronchien mit Schwierigkeiten beim Atmen und pfeifenden Atemgeräuschen in der Brust) in Verbindung mit Husten und Fieber, - Bronchitis (Entzündung der Bronchien), - Bronchospasmen (Schwierigkeiten beim Atmen) <p>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschließlich rezeptpflichtiges Medikament - Initiierung durch Ärzte, 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 	
Wichtige potentielle Risiken		
Erhöhtes Risiko für arteriellen	In der Fachinformation: Abschnitt 4.4:	<i>Leitfaden für Ärzte</i>

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Vorgeschlagene zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
ischämischen Schlaganfall bei PHACE Syndrom mit ZNS-Beteiligung	<p>Es liegen nur sehr wenige Sicherheitsdaten zu Propranolol bei Patienten mit PHACE-Syndrom vor.</p> <p>Durch den Blutdruckabfall und die Verminderung des Blutflusses durch verstopfte, enge oder von Stenose betroffene Gefäße könnte Propranolol bei Patienten mit PHACE-Syndrom und schweren zerebrovaskulären Anomalien das Schlaganfallrisiko erhöhen.</p> <p>Vor der Entscheidung über eine Therapie mit Propranolol sind Säuglinge mit einem großen infantilen Hämangiom im Gesichtsbereich gründlich auf eine mögliche Arteriopathie im Zusammenhang mit dem PHACE-Syndrom zu untersuchen. Dabei müssen eine Magnetresonanztomographie von Kopf und Hals sowie ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung des Herzens unter Einbeziehung des Aortenbogens durchgeführt werden.</p> <p>Der Rat eines Spezialisten ist einzuholen.</p> <p>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschließlich rezeptpflichtiges Medikament - Initiierung durch Ärzte, die über Erfahrung in Diagnose, Behandlung und Management des infantilen Hämangioms verfügen. 	
Hyperkaliämie	<p>In der Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.4:</p> <p>Bei Patienten mit großen ulzerierten Hämangiomen traten Fälle von Hyperkaliämie auf. Bei diesen Patienten ist eine Überwachung der Elektrolyte angezeigt.</p> <p>Abschnitt 4.8:</p> <p>In der Literatur wurde von einigen wenigen Fällen von Hyperkaliämie bei Patienten mit großen ulzerierten Hämangiomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).</p>	
Potentielles Risiko eines Anwendungsfehlers	<p>In Abschnitt 4.2</p> <p><u>Art der Anwendung</u></p> <p><u>Zum Einnehmen.</u></p> <p>Um dem Risiko einer Hypoglykämie vorzubeugen,</p>	<p><i>Hemangirol (Propranolol) Leitfaden für Angehörige und</i></p>

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Vorgeschlagene zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>ist HEMANGIOL während oder unmittelbar nach einer Nahrungsaufnahme anzuwenden. Das Arzneimittel soll mittels einer graduierten Oralspritze direkt in den Mund des Kindes gegeben werden. Die Spritze liegt der Flasche mit der Lösung zum Einnehmen bei und ist für Milligramm Propranolol (Base) kalibriert (siehe Gebrauchsanleitung in Abschnitt 3 der Packungsbeilage).</p> <p>Die Flasche sollte vor der Verwendung nicht geschüttelt werden.</p> <p>Falls nötig, kann das Arzneimittel in einer kleinen Menge Säuglingsmilch oder altersgerechtem Apfel- und/oder Orangensaft verdünnt werden. Das Arzneimittel darf nicht in die volle Flasche gegeben werden.</p> <p>Das Arzneimittel kann für Kinder mit einem Gewicht von bis zu 5 kg mit einem Teelöffel (ungefähr 5 ml) Milch gemischt werden, für Kinder mit einem Gewicht von mehr als 5 kg mit einem Esslöffel (ungefähr 15 ml) Milch oder Fruchtsaft. Die Mischung kann in einer Babyflasche verabreicht werden. Die Mischung sollte innerhalb von 2 Stunden verwendet werden.</p> <p>Um das Risiko einer Hypoglykämie auszuschalten, müssen HEMANGIOL 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.</p> <p>In Abschnitt 4.9</p> <p><u>Unterstützende Maßnahmen und Behandlung:</u></p> <p>Der Patient sollte an einen Herzmonitor angeschlossen und Vitalparameter, geistiger Zustand und Blutzucker überwacht werden. Intravenöse Flüssigkeitszufuhr bei Hypotonie und Gabe von Atropin bei Bradykardie sollte erfolgen. Spricht der Patient nicht ausreichend auf die intravenöse Flüssigkeitszufuhr an, sind Glukagon und anschließend Katecholamine zu erwägen. Bei einem Bronchospasmus können Isoproterenol und Aminophyllin angewendet werden.</p> <p>Detaillierte Informationen zur Handhabung im Informationsmaterial</p>	<p><i>Betreuer/ Pflegerpersonen</i></p>

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Vorgeschlagene zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wechselwirkung mit Narkosemitteln	<p>In der Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.4: Vollnarkose Betarezeptorenblocker führen zu einer Abschwächung der Reflextachykardie und einem erhöhten Hypotonierisiko. Der Anästhesist muss über die Behandlung des Patienten mit Betarezeptorenblockern informiert werden. Wenn ein Patient für einen chirurgischen Eingriff vorgesehen ist, ist die Behandlung mit Betarezeptorenblockern mindestens 48 Stunden vor dem Eingriff abzusetzen.</p> <p>Abschnitt 4.5: Inhalationsnarkotika Inhalationsnarkotika können sowohl die Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels als auch die kompensatorische Gefäßkontraktion herabsetzen, wenn sie zusammen mit Propranolol verabreicht werden. Beta-stimulierende Wirkstoffe können verwendet werden, um die betablockierenden Wirkung aufzuheben.</p>	Keine
Fehlende Informationen		
Potentieller „Off-Label-Use“	<p>In der Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.1: HEMANGIOL ist zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lebens-oder funktionsbedrohendes Hämangiom - Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/ oder nicht auf einfache Wundpflegetmaßnahmen anspricht - Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht <p>Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>Abschnitt 4.2:</p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Vorgeschlagene zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Besondere Patientengruppen</p> <p>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> <p><u>Säuglinge mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>Da keine Daten vorliegen, ist die Verabreichung des Arzneimittels an Säuglinge mit eingeschränkter Leber- und- Nierenfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschließlich rezeptpflichtiges Medikament - Initiierung durch Ärzte, die über Erfahrung in Diagnose, Behandlung und Management des infantilen Hämangioms verfügen. 	
Langfristige Auswirkungen (einschließlich Wachstum)	<p>In der Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.2: HEMANGIOL ist über einen Zeitraum von 6 Monaten anzuwenden.</p>	Keine
Wechselwirkungen beim Stillen	<p>In der Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.3: Gestillte Kinder, deren Mutter mit Arzneimitteln behandelt wird, die nicht zusammen mit Propranolol angewendet werden dürfen</p> <p>Abschnitt 4.5:</p> <p>Da keine spezifischen Studien an Kindern durchgeführt wurden, handelt es sich hierbei um die bei Erwachsenen bekannten Arzneimittelwechselwirkungen mit Propranolol. In folgenden beiden Situationen (die sich gegenseitig nicht ausschließen) sind Kombinationen zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Säuglinge, die mit einem der im Folgenden aufgeführten oder anderen Arzneimitteln behandelt werden. - Gestillte Säuglinge, deren Mutter eines der fol- 	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Vorgeschlagene zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>genden oder andere Arzneimittel einnimmt bzw. anwendet. Im letzteren Fall ist abzuwägen, ob das Stillen unterbrochen werden muss.</p> <p>Eine engmaschige klinische Überwachung jeglicher eingeschränkten Toleranz gegenüber Propranolol ist angezeigt.</p> <p>Eine Erwähnung "Dies gilt auch, wenn die Mütter gestillter Kinder mit Folgendem behandelt werden..." wurde ergänzt, wenn es in Abschnitt 4.5 gelistete Arzneimittel betrifft.</p>	
Dosierung und Behandlung Frühgeborener vor Erreichen des korrigierten Alters von 35 Tagen	<p>In der Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.3: Frühgeborene, die das korrigierte Alter von 5 Wochen noch nicht erreicht haben (das korrigierte Alter wird errechnet, indem man die Anzahl der Wochen, die das Kind zu früh geboren wurde, vom tatsächlichen Alter abzieht)</p> <p>Abschnitt 4.4: Frühgeborene</p> <p>Bei Frühgeborenen sollte mit der Behandlung nicht vor Erreichen des korrigierten Alters von 5 Wochen begonnen werden.</p>	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig ergeben sich keine weiteren von den unter Abschnitt 3.4.1 - 3.4.4 genannten abweichenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Modul 3, Abschnitt 3.4 beziehen sich auf die Fachinformation [1] und den EPAR [2] des zu bewertenden Arzneimittels Hemangirol®.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. 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>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2014): CHMP assessment report, HEMANGIOL, Procedure No: EMEA/H/C/002621.

