

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

Propranolol (HEMANGIOL®)

Pierre Fabre Dermatologie

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.1.1 Fragestellung	14
4.1.2 Datenquellen.....	14
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	15
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	16
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	17
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	22
4.2 Methodik	28
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	30
4.2.2.1 Grundlagen zur Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs	30
4.2.2.1.1 Patientenpopulation.....	30
4.2.2.1.1.1 Diagnosekriterien.....	30
4.2.2.1.1.2 Krankheitsschwere.....	31
4.2.2.1.1.3 Alter	31
4.2.2.1.2 Intervention	31
4.2.2.1.3 Vergleichstherapie.....	31
4.2.2.1.4 Endpunkte	31
4.2.2.1.5 Studientypen.....	33
4.2.2.1.6 Studiendauer.....	33
4.2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
4.2.2.3 Grundlagen zur Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien für die Darstellung weiterer Unterlagen	36
4.2.2.3.1 Patientenpopulation.....	36
4.2.2.3.1.1 Diagnosekriterien.....	36
4.2.2.3.1.2 Krankheitsschwere.....	36
4.2.2.3.1.3 Alter	36
4.2.2.3.2 Intervention	36
4.2.2.3.3 Vergleichstherapie.....	37
4.2.2.3.4 Endpunkte	37
4.2.2.3.5 Studientypen.....	40
4.2.2.3.6 Studiendauer.....	40
4.2.2.4 Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Unterlagen.....	40
4.2.2.5 Ein- und Ausschlusskriterien für Darstellung weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.2.3 Informationsbeschaffung	43

4.2.3.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	43
4.2.3.2	Bibliografische Literaturrecherche	43
4.2.3.3	Suche in Studienregistern	44
4.2.3.4	Selektion relevanter Studien	45
4.2.4	Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5	Informationssynthese und -analyse	47
4.2.5.1	Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	47
4.2.5.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.2.1	Patientencharakteristika	48
4.2.5.2.2	Statistische Methodik	49
4.2.5.2.3	Endpunkte	50
4.2.5.2.3.1	Mortalität	50
4.2.5.2.3.2	Morbidität	50
4.2.5.2.3.3	Unerwünschte Ereignisse	55
4.2.5.3	Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4	Sensitivitätsanalysen	58
4.2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6	Indirekte Vergleiche	60
4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	62
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	67
4.3.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	69
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	74
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	74
4.3.1.3.1	Endpunkt Morbidität – RCT	78
4.3.1.3.1.1	Behandlungserfolg, definiert als vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24 – RCT ..	78
4.3.1.3.1.2	Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms – RCT.....	82
4.3.1.3.1.3	Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms – RCT.....	87
4.3.1.3.1.4	Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms – RCT	91
4.3.1.3.1.5	Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms – RCT	94
4.3.1.3.1.6	Änderung der Farbe des Hämangioms – RCT.....	97
4.3.1.3.1.7	Frühzeitiger Therapieabbruch - RCT	100
4.3.1.3.1.8	Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung – RCT ..	105
4.3.1.3.2	Endpunkt Mortalität – RCT	113
4.3.1.3.2.1	Während der Studie verstorbene Patienten.....	113

4.3.1.3.3	Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten AEs, SAEs, Behandlungsabbrüche) – RCT	115
4.3.1.3.3.1	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (AEs)	119
4.3.1.3.3.2	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	124
4.3.1.3.3.3	Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	125
4.3.1.3.3.4	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	126
4.3.1.3.4	Subgruppenanalysen – RCT	131
4.3.1.3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen	133
4.3.1.3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	133
4.3.2	Weitere Unterlagen	140
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	140
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	140
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	141
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	141
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	141
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	144
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	144
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	144
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	144
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	145
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	145
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	147
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	147
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	147
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	147
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	148
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	151
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	154
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	154
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	162
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	164
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen	165
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Morbidität – weitere Untersuchungen	166
4.3.2.3.3.3	Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	175
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	182
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	183
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	187
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	187
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	188
4.4.2.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	189
4.4.2.2	Heilung als Gefahrenabwehr	193

4.4.2.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	195
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	197
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	198
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	198
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	198
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	202
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	202
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	204
4.7	Referenzliste.....	204
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		207
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		215
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		219
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		221
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		253
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		282

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Merkmale, die zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Hemangirol® beitragen	22
Tabelle 4-2: Einzelergebnisse, aus denen sich der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet (aufgeschlüsselt nach Endpunkten).....	22
Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes in der Therapie proliferativer infantiler Hämangiome	32
Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für Studien mit Propranolol (Hemangirol®) als Intervention	34
Tabelle 4-5: Ausschlusskriterien für Studien mit Propranolol (Hemangirol®) als Intervention	35
Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes in der Therapie proliferativer infantiler Hämangiome	38
Tabelle 4-7: Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Propranolol (Hemangirol®)	41
Tabelle 4-8: Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Propranolol (Hemangirol®)	42
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-18: Definitionen der Studienpopulationen im Studienbericht von V00400SB201 ..	77
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“	79

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms“	84
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms“	88
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes „Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms“	92
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunktes „Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms“	95
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes „Änderung der Farbe des Hämangioms“	98
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung der Farbe des Hämangioms“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der Farbe des Hämangioms“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes „Frühzeitiger Therapieabbruch“	101
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Frühzeitiger Therapieabbruch“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „frühzeitiger Therapieabbruch“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunktes „Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung“	106
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-43: Operationalisierung der „Therapieadhärenz“	109
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials der „Therapieadhärenz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die „Therapieadhärenz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunktes „Während der Studie verstorbene Patienten“	114
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Während der Studie verstorbene Patienten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Während der Studie verstorbene Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (AEs, SAEs, Behandlungsabbrüche, AESIs)“	117
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (AEs, SAEs, Behandlungsabbrüche)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (AEs)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (TEAEs) aufgeschlüsselt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAEs) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (AE, SAE, Behandlungsabbrüche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die „altersgerechte Entwicklung“ in Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“	132
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Hemangirol [®] versus abwartendes Vorgehen.....	134

Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	141
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	142
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	142
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	143
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	143
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	145
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	145
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	146
Tabelle 4-67: Liste der Studien und Programme des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung weiterer Untersuchungen.	148
Tabelle 4-68: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-69: Studienpool –Studien und Programme mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Darstellung weiterer Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-70: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien und Programme – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-71: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-73: Größe der Studienpopulation im Compassionate Use Programm	160
Tabelle 4-74: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	162
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunktes „Während der Studie verstorbene Patienten“	165
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Während der Studie verstorbene Patienten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-78: Mortalität – weitere Unterlagen	166
Tabelle 4-79: Operationalisierung von Morbidität – weitere Untersuchungen.....	167
Tabelle 4-80: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidität“ – weitere Untersuchungen.....	168
Tabelle 4-81: Morbidität in der Studie V00400SB102 (Veränderung des Hämangioms im Vergleich zum vorherigen Besuch) – weitere Untersuchungen.....	169

Tabelle 4-82: Morbidität in der Studie V00400SB102 (Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms im Vergleich zum Basiswert) – weitere Untersuchungen....	170
Tabelle 4-83: Morbidität im Compassionate Use Programm (Gründe für den Behandlungsabbruch) – weitere Untersuchungen.....	171
Tabelle 4-84: Morbidität in der Studie von Hogeling et al. (Änderung des Volumens) – weitere Untersuchungen.....	171
Tabelle 4-85: Morbidität in der Studie von Malik et al. (geometrische Änderung des Hämangioms) – weitere Untersuchungen	174
Tabelle 4-86: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-87: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen.....	177
Tabelle 4-88: Unerwünschte Ereignisse in der Studie V00400SB102 – weitere Untersuchungen.....	178
Tabelle 4-89: Unerwünschte Ereignisse im Compassionate Use Program – weitere Untersuchungen.....	179
Tabelle 4-90: Unerwünschte Ereignisse in der Studie von Hogeling et al., 2011 – weitere Untersuchungen.....	180
Tabelle 4-91: Unerwünschte Ereignisse in der Studie von Malik et al., 2013 – weitere Untersuchungen.....	181
Tabelle 4-92: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	184
Tabelle 4-93: Zusammenfassung der Ergebnisse, aus denen sich der Zusatznutzen von Hemangirol [®] ableitet.....	189
Tabelle 4-94: Erneute Behandlung nach frühzeitigem Behandlungsabbruch“	195
Tabelle 4-95: Einzelergebnisse, aus denen sich der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet (aufgeschlüsselt nach Endpunkten).....	195
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	198
Tabelle 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	204
Tabelle 4-97: Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE.....	208
Tabelle 4-98: Dokumentation der Suchstrategie in Embase	209
Tabelle 4-99: Dokumentation der Suchstrategie in Cochrane	210
Tabelle 4-100: Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE – weitere Untersuchungen	212
Tabelle 4-101: Dokumentation der Suchstrategie in Embase - weitere Untersuchungen.....	213
Tabelle 4-102: Dokumentation der Suchstrategie in Cochrane - weitere Untersuchungen ...	214
Tabelle 4-103: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche, RCTs)	219

Tabelle 4-104: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche, weitere Untersuchungen)	220
Tabelle 4-105: Liste der im Studienregister <i>clinicaltrials.gov</i> identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs).....	221
Tabelle 4-106: Liste der im Studienregister <i>International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)</i> identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs).....	230
Tabelle 4-107: Liste der im Studienregister <i>PharmNet</i> identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs).....	235
Tabelle 4-108: Liste der im Studienregister <i>Clinical Trials Register EU</i> identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs).....	235
Tabelle 4-109: Liste der im Studienregister <i>clinicaltrials.gov</i> identifizierten, aber für die Darstellung weiterer Untersuchungen ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.....	237
Tabelle 4-110: Liste der im Studienregister <i>International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)</i> identifizierten, aber für die Darstellung weiterer Untersuchungen ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.....	246
Tabelle 4-111: Liste der im Studienregister <i>PharmNet</i> identifizierten, aber für die Darstellung weiterer Untersuchungen ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.....	251
Tabelle 4-112: Liste der im Studienregister <i>Clinical Trials Register EU</i> identifizierten, aber für die Darstellung weiterer Untersuchungen ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.....	251
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	254
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie V0400SB201	256
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie V00400SB102	264
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik des <i>Compassionate Use Programme</i> .	269
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hogeling M, Adams S, Wargon O (2011)	272
Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Malik AB, Menon P, Rao KLN, Samujh R (2013).....	277
Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie V00400SB201 [21].....	283
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie V00400SB102 [32].....	298
Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für das <i>Compassionate Use Programme</i>	302
Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hogeling M, Adams S, Wargon O (2011).....	306
Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Malik AB, Menon P, Rao KLN, Samujh R (2013)	310

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Hemangirol® in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane.	66
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms. Daten wurden nur in den Zeitpunkten Woche 12 und Woche 24 erhoben.	86
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms. Daten wurden in den Zeitpunkten Woche 5, 8, 12, 16, 20 und Woche 24 erhoben.	90
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Darstellung weiterer Untersuchungen.	149
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane zur Darstellung weiterer Untersuchungen.....	150
Abbildung 4-7: Patientenfluss in der Studie V00400SB201 gemäß CONSORT	263
Abbildung 4-8: Patientenfluss in der Studie V00400SB102 gemäß CONSORT.	268
Abbildung 4-9: Patientenfluss im <i>Compassionate Use Program</i> (Stand der 6.Berichterstattung bis 12.4.2013) gemäß CONSORT	271
Abbildung 4-10: Patientenfluss in der Studie Hogeling et al. (2011) gemäß CONSORT.....	276
Abbildung 4-11: Patientenfluss in der Studie Malik et al. (2013) gemäß CONSORT	281

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANSM	Agence national de sécurité du médicaments et du produit de santé
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CUP	Compassionate Use Program
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KM	Kaplan-Meier-Rate
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds ratio
PICOS	Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design
PP	Per Protocol
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Risk ratio
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

4.1.1 Fragestellung

Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage lautet:

Hat die Behandlung mit Hemangiol® bei Kleinkindern mit proliferativem infantilem Hämangiom, welches einer systemischen Therapie bedarf, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuell ausgerichtete Behandlung“ einen Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V?

Für die Darstellung des Zusatznutzens ergibt sich die beste Evidenz aus direkt vergleichenden Studien (Evidenzstufe 1b), die als Intervention das zu bewertende Arzneimittel und als Komparator die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) untersuchen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist definiert als „eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung. Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.“ Abwartendes Vorgehen ist in diesem Fall die einzige Therapieoption, die als patientenindividuelle Behandlung – formal gesehen - in Frage kommt. In der Studie V00400SB201 wird der Zusatznutzen von Hemangiol® gegenüber dem abwartenden Vorgehen gezeigt.

Kinder mit lebens- oder funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen waren jedoch nach Vorgabe der *European Medicines Agency* (EMA) aus ethischen Gründen von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen. Um die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Hemangiol® auch bei dieser Patientenpopulation zu zeigen, werden zusätzlich Daten aus weiteren Unterlagen, die zur Zulassung von Hemangiol® vorgelegt wurden, im Abschnitt 4.3.2.3. dargestellt:

- Studie V00400SB102 von Pierre Fabre
- *Compassionate Use Program*

Die Studie V00400SB102 ist eine offene klinische Studie, die wie auch das *Compassionate Use Program* eine niedrigere Evidenzstufe (IIb und IV entsprechend) aufweist. Um auch für die Zielpopulation (Kleinkinder mit lebens- oder funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen) Studien eines höheren Evidenzlevels zu zeigen, wurde für den Abschnitt 4.3.2.3 eine weiterführende systematische Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der entsprechenden Patientenpopulation durchgeführt.

4.1.2 Datenquellen

Für die vorliegende Bewertung wurden die Studie von Pierre Fabre (dargestellt im Abschnitt 4.3.1.3) herangezogen, die nach den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Beantwortung der Fragestellung geeignet ist. Neben der Suche in Studienregistern wurde zudem eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt, um weitere relevante randomisierte, kontrollierte Studien zu identifizieren. Das Vorgehen, die Suchstrategie und

die gefundenen Treffer sind in den entsprechenden Dossierabschnitten (Abschnitte 4.2.2, 4.2.3.2, 4.3.1.1.2 und Anhang 4-A) dokumentiert

Die Suche in Studienregistern und in den Literatur-Datenbanken nach randomisierten kontrollierten Studien mit Propranolol als Intervention - entsprechend den in der Tabelle 4-4 formulierten Einschlusskriterien - ergab keine weiteren relevanten Treffer zur Ergänzung des Studienpools. Für die Darstellung weiterer Untersuchungen an Kleinkindern mit lebens- oder funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen wurden die Einschlusskriterien angepasst (Tabelle 4-7). So wurden in den Studienregistern eine randomisierte kontrollierte Studie (Hogeling et al [1]) und im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche zwei weitere randomisierte kontrollierte Studien (Bauman et al, 2014 [2] und Malik et al, 2013[3]) identifiziert. Die von Bauman et al. publizierten Ergebnisse eignen sich jedoch nicht zur Beantwortung der unter 4.1.1 formulierten Fragestellung¹, daher wird auf die Darstellung dieser Studie im vorliegenden Dokument verzichtet.

Zusätzlich werden für die Darstellung der weiteren Untersuchungen im Abschnitt 4.3.2.3 an Kleinkindern mit lebens- oder funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen die Daten aus dem *Compassionate Use Program* anhand des Reports N°6 (vom 12.09.2013) sowie die einarmige Studie V00400SB102 von Pierre Fabre herangezogen.

Die ausführliche Begründung für die Vorlage dieser Unterlagen befindet sich im Abschnitt 4.5.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (PICOS-Kriterien) richten sich nach der medizinischen Fragestellung und berücksichtigen die folgenden Aspekte:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Komparator
- Endpunkte (Outcomes)
- Studientypen/-dauer.

Gemäß der Fragestellung sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Hemangiol[®] nur solche Studien relevant, die die entsprechend der Zulassung infrage kommende Patientenpopulation einschließen. Diese Patientenpopulation besteht aus Kleinkindern im Alter von 5 Wochen bis 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf. Die Intervention muss Hemangiol[®] (Propranolol) in der zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg KG/Tag bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie „eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung. Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten“ sein.

¹ Die ausführliche Begründung befindet sich im Abschnitt 4.3.2.3.1.2

Es werden nur Studien eingeschlossen, die sich auf patientenrelevante Endpunkte stützen, die einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden können:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse.

Studien, die ausschließlich Surrogatparameter zur Bewertung heranziehen, wurden nicht in den Studienpool aufgenommen.

Zur adäquaten Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit wird für Studien eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten festgelegt. Dies entspricht der Behandlungsdauer mit Hemangiol[®] gemäß Fachinformation und ist somit alleinstehend relevant[4]. Die Aussagekraft von Studien mit einer kürzeren Studiendauer wird als nicht ausreichend hoch eingestuft.

Zusätzlich werden Studien, die sich ausschließlich auf die Kinder mit lebens-, funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen beziehen, als weitere Untersuchungen im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Hierfür werden die Daten aus dem von Pierre Fabre initiierten *Compassionate Use Program* herangezogen. Da das Alter der Patienten, die Behandlungsdauer und die Dosierung von Hemangiol[®]/Propranolol im Rahmen des Programms teilweise von den oben festgelegten Kriterien abweichen, stellen diese Faktoren auch bei der Studienauswahl für die Beschreibung weiterer Untersuchungen keine Limitierung dar. Somit wurden die Einschlusskriterien für die Studiensuche für die Darstellung weiterer Untersuchungen angepasst. Es wird von den oben genannten Vorgaben bezüglich der Patientenpopulation und der Intervention teilweise abgewichen. Es werden auch Studien eingeschlossen, die mit Patienten durchgeführt wurden, welche nicht der in der Zulassung formulierten Zielpopulation entsprechen. Das heißt Studien mit Kindern, die jünger als 5 Wochen oder älter als 5 Monate sind. Darüber hinaus werden auch Studien eingeschlossen, in denen Hemangiol[®]/Propranolol in der von der zugelassenen abweichenden Dosierung oder für die von der zugelassenen abweichende Dauer eingesetzt wurde.

4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Hemangiol[®] werden primär Unterlagen der Evidenzstufe 1b (randomisierte kontrollierte Studien) herangezogen, die die vorab definierten Einschlusskriterien erfüllen[5].

Zur Verbreiterung der Beleglage für den Zusatznutzen von Hemangiol[®] bezüglich der Behandlung von funktions- oder lebensbedrohenden infantilen Hämangiomen werden zusätzlich zwei weitere randomisierte kontrollierte Studien, eine einarmige klinische Studie (Evidenzstufe II) und ein *Compassionate Use Program* (CUP) aus Frankreich (Evidenzstufe IV) dargestellt, für die teilweise abweichende Ein- und Ausschlusskriterien gelten.

Für die im vorliegenden Dossier präsentierten Studien wird das Design und die Methodik der betreffenden Studien entsprechend den Items 2b bis 14 (inklusive zugehöriges Flow-Chart) des CONSORT-Statements dargestellt².

Das Verzerrungspotential aller präsentierten Studien und Programme (z. B. in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, Ergebnis-gesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bewertet.

Auf Studienebene wurde die im Abschnitt 4.3.1 eingeschlossene randomisierte, kontrollierte Studie V00400SB201 als niedrig verzerrt bewertet. Die im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellte randomisierte, kontrollierte Studie von Hogeling et al. wurde ebenfalls als niedrig verzerrt bewertet. Die im gleichen Abschnitt dargestellte randomisierte, kontrollierte Studie von Malik et al. wurde als hoch verzerrt eingestuft. Die auch für die Darstellung weiterer Untersuchungen herangezogenen einarmige Studie V00400SB102 und das *Compassionate Use Programm* gelten als hoch verzerrt.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bislang gab es in Deutschland kein Arzneimittel, welches für die systemische Therapie proliferativer infantiler Hämangiome arzneimittelrechtlich zugelassen war. Das gilt neben Propranolol für alle in der aktuellen S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“ genannten systemischen Therapien, die alle *Off-Label* eingesetzt werden.

Die ausnahmslose „*Off-Label*“-Anwendung von Propranolol unterstreicht die Notwendigkeit einer zugelassenen handelsüblichen Formulierung dieses Wirkstoffs speziell für die Therapie von Säuglingen mit proliferativen infantilen Hämangiomen.

Wie bereits im Modul 3, Abschnitt 3.2.2. beschrieben, deckt das Hemangiol[®] als ein systemisches, speziell für Kinder zugelassenes Arzneimittel den therapeutischen Bedarf zur Heilung von Kindern mit proliferativem, infantilem Hämangiom, welches einer systemischen Therapie bedarf, ab. Mit der PUMA-Zulassung von Hemangiol[®] liegt der medizinische Nutzen von Hemangiol[®] in erster Linie in der Überführung von einer *Off-Label*- in eine *On-Label*-Anwendung. Mit Hemangiol[®] liegt eine spezifische pädiatrische Formulierung in einer kleinkindgerechten Applikationsform mit speziellem Schulungsmaterial für die Eltern vor. Darüber hinaus ist mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung das Sicherheitsprofil von Hemangiol[®] geprüft.

Der medizinische Zusatznutzen von Hemangiol[®] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

- „Eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung.“

² Begründung siehe im Abschnitt 4.2.5.1

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

Wird mit der randomisierten, kontrollierten Studie V00400SB201 von Pierre Fabre gegenüber dem abwartenden Vorgehen, was die einzige Therapiealternative, die für die Behandlung proliferativer, infantiler Hämangiome – formal gesehen – in Frage kommt, nachgewiesen.

Die Studie V00400SB201 wird als plazebokontrolliert bezeichnet. In beiden Studienarmen erfolgten jedoch engmaschige ärztliche Kontrollen und Verlaufsbeobachtung zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen. Außerdem konnte der Prüfarzt einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung auf Grund der Unwirksamkeit der Behandlung bei den Patienten unter Plazebo veranlassen. Diese Patienten konnten anschließend patientenindividuell behandelt werden. Sofern entspricht die therapeutische Vorgehensweise der Studie V00400SB201 einem abwartenden Vorgehen

Mortalität

In den klinischen Studien von Pierre Fabre: V00400SB201 und V00400SB102 sowie in den publizierten Studien von Malik et al. und Hogeling et al. sind keine Todesfälle aufgetreten.

Im *Compassionate Use Program* gab es einen Todesfall, der kausale Zusammenhang zur Behandlung mit Hemangiol[®] ist anzuzweifeln.

Morbidität

Der Behandlungserfolg, definiert als „vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms“ in Woche 24 wurde in der Studie V00400SB201 bei 60,4% der Patienten unter Hemangiol[®] und bei 3,6% der Patienten unter Plazebo erreicht. Die Wahrscheinlichkeit einer Heilung ist somit unter Hemangiol[®] 16-fach höher als bei dem abwartenden Vorgehen (RR 16,61 KI: [4,222; 65,34]; OR 40,41 [9,319; 175,2]; RD 0,568 [0,460; 0,675]). Das Ergebnis ist statistisch hochsignifikant³.

In der einarmigen Studie V00400SB102 von Pierre Fabre wurde unter Hemangiol[®] bei 72,7% der Kinder, für die ein abwartendes Vorgehen nicht mehr infrage kommt, in Woche 12 eine Verbesserung des Hämangioms beobachtet. 36,4% der behandelten Kinder erreichten eine vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 12. Die unterschiedlichen Heilungsraten lassen sich durch die unterschiedliche Behandlungsdauer, den Schweregrad der Erkrankung und die Art der Endpunkterhebung erklären.

83,7% der im Rahmen des *Compassionate Use Programs* behandelten Kinder beendeten die Hemangiol[®]-Therapie aufgrund deren guten Wirksamkeit.

³ Die Angaben in eckigen Klammern beschreiben das 95% Konfidenzintervall.

Auch für die weiteren Morbiditätsendpunkte der Studie V00400SB201 wurde die statistisch signifikante Überlegenheit der Hemangirol®-Behandlung gegenüber dem abwartendem Vorgehen gezeigt:

- „Zeit bis zum Behandlungserfolg, definiert als vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms“: KM-Rate für Hemangirol® in Woche 12 betrug 41,2%, für das abwartende Vorgehen 8,3%
- „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms“: KM-Rate für Hemangirol® in Woche 5 betrug 72,7%, für das abwartende Vorgehen: 5,4%

Diese Ergebnisse machen neben der Wirksamkeit das frühe Ansprechen der Hemangirol®-Behandlung sehr deutlich.

Auch für die quantitativen Endpunkte wurde die Wirksamkeit von Hemangirol® belegt. Die Flächenausdehnung der mit Hemangirol® behandelten Hämangiome nahm in Woche 24 im Vergleich zum Basiswert um $1,207 \pm 2,439 \text{ cm}^2$ ab, bei Patienten unter abwartendem Vorgehen nahm sie in Woche 24 im Vergleich zum Basiswert um $0,464 \pm 1,804 \text{ cm}^2$ zu. So ergibt sich eine signifikante Mittelwertsdifferenz:

MD = $-1,671 \text{ cm}^2$ (95% KI: [-2,629; -0,713])

Die Farbe der mit Hemangirol® behandelten Hämangiome nahm in Woche 24 im Vergleich zum Basiswert um $7,369 \pm 7,430$ Einheiten ab, wobei die Farbe der Hämangiome bei Patienten unter abwartendem Vorgehen in Woche 24 im Vergleich zum Basiswert nur um $0,054 \pm 4,824$ abnahm. So ergibt sich eine signifikante Mittelwertsdifferenz:

MD = $-7,315 \text{ dE} \cdot 2000$ (95% KI: [-9,982; -4,648])

Die Mittelwertsdifferenz der Änderung des maximalen Durchmessers zwischen den beiden Gruppen in der Studie V00400SB201 war nicht signifikant.

MD = $-0,151 \text{ cm}$ (95% KI: [-0,518; 0,216])

In den Studien von Hogeling et al. und Malik et al., in die auch Kinder mit funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen eingeschlossen wurden, wurde die Änderung des Hämangioms ebenfalls anhand quantitativer Endpunkte dargestellt.

In der Studie von Hogeling et al. nahm bei Patienten unter Hemangirol® das Volumen der Hämangiome bis zur Woche 24 im Schnitt um 60% ab, die Patienten unter abwartendem Vorgehen wiesen eine Volumenänderung von nur 14,1% auf, somit ergab sich eine Mittelwertsdifferenz:

MD = $-45,9$ (95% KI: [-80,3; -11,4])

In der Studie von Malik et al. Wurde die Überlegenheit von Propranolol gegenüber Prednisolon gezeigt. In dieser Studie wurde eine durchschnittliche Volumenänderung der mit

Propranolol behandelten Hämangiome von $89,8 \pm 10,3\%$ und der mit Prednisolon behandelten Hämangiome von $66,6 \pm 41,6$ festgestellt.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hemangiol[®] wird außerdem durch die geringe Anzahl der frühzeitigen Therapieabbrüche bestätigt. In der Studie V00400SB201 brachen unter Hemangiol[®] nur 11,8% der Patienten die Behandlung frühzeitig (vor Woche 24) ab, unter abwartendem Vorgehen waren es 65,5%:

RR=0,180 [0,102; 0,316]; OR=0,070 [0,031; 0,160]; RD=-0,537 [-0,677; -0,397]

58,2% der Patienten unter abwartendem Vorgehen haben die Behandlung aufgrund der Unwirksamkeit frühzeitig abgebrochen, unter Hemangiol[®] waren es nur 8,8%:

RR=0,152 [0,078; 0,294]; OR=0,070 [0,029; 0,166]; RD=-0,494 [-0,635; -0,352]

Zusammenfassend ergibt sich:

Hinsichtlich der Morbidität zeigen die Studien V00400SB201 und V00400SB102 von Pierre Fabre, sowie die Studien von Hogeling et al. und Malik et al. gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuell ausgerichtete Behandlung“ einen deutlichen Vorteil von Hemangiol[®]. Das gilt sowohl für Kinder mit Hämangiomen eines moderaten Schweregrades als auch für Kinder mit funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den im vorliegenden Dossier dargestellten Quellen wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Säuglingen erhoben.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie V00400SB201 trat bei 95% der Patienten unter Hemangiol[®] und bei 74% der Patienten unter abwartendem Vorgehen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf:

RR=1,275 [1,086; 1,497]; OR=6,556 [2,216; 19,39]; RD=0,205 [0,082; 0,328]⁴

Somit ist das relative Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses bei Patienten unter Hemangiol[®] leicht erhöht (1,275-fach höher). Bei folgenden Systemorganklassen war der Anteil der Patienten, die an unerwünschten Ereignissen litten, unter Hemangiol[®] höher:

- „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“,
- „Gastrointestinale Beschwerden“,
- „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“

⁴ Die Angaben in eckigen Klammern beschreiben das 95% Konfidenzintervall.

- „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“
- „Psychische Erkrankungen“
- „Augenerkrankungen“, „Untersuchungen“,
- „Gefäßerkrankungen“, „Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“
- „Erkrankungen des Nervensystems“
- „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“

Unter abwartendem Vorgehen traten bei einem höheren Anteil der behandelten Kinder „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“ auf.

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

Der Anteil der Kinder, bei denen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufgetreten war, war in beiden Gruppen fast gleich: 5,5% unter abwartendem Vorgehen und 5,9% unter Hemangiol[®]. Auch die Anzahl der Kinder, mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zum Behandlungsabbruch führte, war in der Gruppe „abwartendes Vorgehen“ höher: (10,9%) als in der Hemangiol[®]-Gruppe (3%).

Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, das heißt solche, die auf die bereits bekannte Wirkungsweise von Propranolol als Betarezeptorenblocker zurückgeführt werden, traten nur teilweise vermehrt in der Hemangiol[®]-Gruppe auf. Der Anteil der Kinder, die an Schlafstörungen litten betrug 6,9% und war somit höher als in der Kontrollgruppe (1,8%). Das zugehörige relative Risiko von 3,812 ist jedoch nicht signifikant ($p=,205$). Ähnlich ist es mit den Kindern, die an Durchfall litten: 7,9% in der Hemangiol[®]-Gruppe und 3,6% in der Kontrollgruppe. Auch hier ist das relative Risiko von 2,178 nicht signifikant.

Hypotonie trat nur bei einem Kind unter abwartendem Vorgehen auf. Bronchitis und Hypoglykämie traten jeweils nur einmal in der Hemangiol[®]-Gruppe. Bradykardie wurde während der Studie bei keinem der Kinder beobachtet. Bronchospasmen traten bei jeweils einem Kind in beiden Gruppen auf.

Zusätzlich wurden in der Studie V00400SB201 vitale Parameter erhoben, die zur Beschreibung der altersgerechten Entwicklung der behandelten Kinder herangezogen werden können. Die Messwerte in allen Kategorien (Gewicht, Größe, Körperoberfläche, Kopfumfang, neurologische Entwicklung) waren in beiden Gruppen fast gleich, somit beeinträchtigt die Behandlung mit Hemangiol[®] nicht die altersgerechte Entwicklung der behandelten Kinder.

Den weiteren Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) können zusätzliche Angaben zum Sicherheitsprofil von Hemangiol[®] entnommen werden. Im Rahmen des *Compassionate Use Program* wurden für 922 mit Hemangiol[®] behandelte Kinder unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Insgesamt sind seit Beginn des Programms (13.04.2010) 279 unerwünschte Ereignisse aufgetreten, wovon 133 im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung standen. 36 dieser 133 unerwünschten Ereignisse waren schwerwiegend. Ein während des *Compassionate Use Programs* aufgetretener Todesfall kann nicht auf die Behandlung mit Hemangiol[®] zurückgeführt werden.

In der Studie V00SB102 traten insgesamt 23 unerwünschte Ereignisse auf, 15 davon waren von besonderem Interesse und nur eins wurde als schwerwiegend eingestuft.

In der Tabelle 4-1 sind die Merkmale von Hemangiol[®] zusammengefasst, die zum medizinischen Nutzen und dem medizinischen Zusatznutzen beitragen.

Tabelle 4-1: Merkmale, die zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Hemangiol[®] beitragen

Merkmals	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
Keine Beeinträchtigung der altersgerechten Entwicklung	ja

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Hemangiol[®] wird ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung für die gesamte Zielpopulation beansprucht.

Tabelle 4-2: Einzelergebnisse, aus denen sich der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet (aufgeschlüsselt nach Endpunkten)

Endpunkt	Effektschätzer (V00400SB201) [95 % KI] p-Wert	Zusatznutzen	Beleglage

Mortalität			
Gesamtmortalität	keine Ereignisse	Kein Zusatznutzen	-
Morbidität			
Behandlungserfolg, definiert als „vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“	RR 16,61 [4,222; 65,34] p<0,0001	erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms	Hemangirol®: KM-Rate (W12): 41,2% Plazebo: KM-Rate (W12): 8,3%		
Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms	Hemangirol®: KM-Rate (W5): 72,7% Plazebo: KM-Rate (W5): 5,4%		
Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms	MD -0,151 cm [-0,518; 0,216] p = 0,4204		
Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms	MD -1,671 cm ² [-2,629; -0,713] p = 0,0006		
Änderung der Farbe des Hämangioms	MD -7,315 dE*2000 [-9,982; -4,648] p < 0,0001		
Frühzeitiger Therapieabbruch (kumulativ bis Woche 20)	RR 0,180 [0,102; 0,316] p < 0,0001		
Frühzeitiger Abbruch der Behandlung wegen Unwirksamkeit der Behandlung	RR 0,152 [0,078; 0,294] p < 0,0001		
Lebensqualität			
keine Daten für Säuglinge erhoben		kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse			
Patienten mit mindestens	RR 1,275	kein Zusatznutzen	-

einem unerwünschten Ereignis	[1,086; 1,497] p = 0,003		
Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (SAE)	RR 1,089 [0,283; 4,186] p = 0,9011		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	RR 0,272 [0,071; 1,047] p = 0,0583		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Schlafstörungen	RR 3,812 [0,4813;30,19] p = 0,205	kein Zusatznutzen	-
Durchfall	RR 2,178 [0,4791;3,902] p = 0,3136		
Bronchitis	RR 1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587		
Hypotonie	RR 0,183 [0,008; 4,418] p = 0,2958		
Hypoglykämie	RR 1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587		
Bronchospasmen	RR 0,545 [0,035; 8,538] p = 0,6651		
Bradykardie	Es traten keine Ereignisse auf		

Mortalität

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

Morbidität

Der Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als „vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ entspricht klinisch einer Heilung. Hier zeigt

Hemangiol® eine statistisch signifikante Überlegenheit mit einem relativen Risiko von über 16, d.h. die Chance, unter der Behandlung mit Hemangiol® geheilt zu werden, ist 16-fach höher als unter der Therapiealternative abwartendes Vorgehen.

Dieser Heilungseffekt korrespondiert mit statistisch signifikant selteneren frühzeitigen Therapieabbrüchen (bis Woche 20) sowie statistisch signifikant selteneren frühzeitigen Abbrüchen der Behandlung wegen Unwirksamkeit der Behandlung. Da das abwartende Vorgehen die einzige Therapiealternative ist, die – formal gesehen – als patientenindividuell ausgerichtete Behandlung in Frage kommt, resultiert aus der nachgewiesenen Heilung nach § 5 Absatz 7 Nr. 1 AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen für Hemangiol® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Lebensqualität

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

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Endpunkte

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

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

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

Insgesamt liefert die Studie V00400SB201 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Hemangiol® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Kinder mit lebens- oder

funktionsbedrohendem oder ulzeriertem Hämangiom waren nach den Vorgaben der EMA aus ethischen Gründen von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Für Patienten mit proliferativem infantilem Hämangiom hohen Schweregrades zeigen die Ergebnisse aus der einarmigen Studie V00400SB102 und dem *Compassionate Use Program*, dass Hemangiol[®] auch bei diesen zu einer Heilung führt. Von 313 Patienten liegen bisher Daten vor, von denen gaben 83,7% an, die Behandlung wegen guter Wirksamkeit beendet zu haben. In der Studie V00400SB102 wurde bei 72,7% der Kinder eine Verbesserung des Hämangioms in Woche 12 vom Prüfarzt festgestellt, 36,4% der Kinder waren in der Woche 12 bereits geheilt. Die in Abschnitt 4.3.2.3. dargestellte randomisiert kontrollierte Studie von Hogeling et al. zeigt den Behandlungserfolg von Propranolol in der durchschnittlichen Dosierung von 2 mg/kg KG/Tag für Kinder mit funktionsbedrohenden Hämangiomen. In der randomisiert kontrollierten Studie von Malik et al. wurde die Überlegenheit von Propranolol in der individuellen Dosierung 1-4 mg/kg KG/Tag gegenüber Prednisolon für Kinder mit Hämangiomen hohen Schweregrades gezeigt.

Daraus ist zu schließen, dass Hemangiol[®] bei Patienten mit infantilem Hämangiom eines hohen Schweregrades sicher, wirksam und verträglich ist. Das spiegelt auch die Einschätzung der EMA wider, die eine Zulassung für Hemangiol[®] auf Basis der Studie V00400SB201, dem *Compassionate Use Program* und den Erfahrungsberichten aus der medizinischen Fachliteratur erteilte und folglich das Anwendungsgebiet für proliferative infantile Hämangiome, die eine systemischen Therapie erfordern, festlegte.

Heilung als Gefahrenabwehr

Die Daten aus der Studie V00400SB201 weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Hemangiol[®] geeignet ist, bei infantilen Hämangiomen eines moderaten Schweregrades drohende Gefahren durch die Vermeidung von Symptomen abzuwehren.

Bei infantilen Hämangiomen von einem hohen Schweregrad, also Hämangiome, die lebens- oder funktionsbedrohend oder ulzeriert sind, ist durch den Wirksamkeitsnachweis von Hemangiol[®] offensichtlich, dass eine systemische Behandlung mit Hemangiol[®] zu einer Rückbildung des Hämangioms führt, was die bereits vorliegenden Symptome vermindert oder beseitigt.

Besonderer Zusatznutzen durch die Zulassung als PUMA-Arzneimittel

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

- Zugelassene systemische Therapie in der Indikation proliferatives infantiles Hämangiom
- Spezifische pädiatrische Formulierung

- Anwenderfreundliche Applikationsform
- Nachweisliche Wirksamkeit in der Zulassungspopulation
- Gut dokumentiertes Sicherheitsprofil

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

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 Modul 3, 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 zur Behandlung von Kindern im *Off-Label-Use* eingesetzt. Das entspricht den Empfehlungen der für Deutschland relevanten aktuellen S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindalter“ von 2012.

Um den Besonderheiten der hier betrachten pädiatrischen Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern mit infantilem Hämangiom Rechnung zu tragen, werden im Folgenden zur Darstellung der vorhandenen Evidenz alle in der S2k-Leitlinie genannten Therapiealternativen zur Behandlung mit Hemangiol[®] (Propranolol) berücksichtigt. Dazu zählen neben dem abwartenden Vorgehen die medikamentösen Therapien mit Prednisolon, Interferon-alfa, Vincristin und Cyclophosphamid, sowie Laser-, Kryo- und operative Therapie als nicht-medikamentösen Verfahren. Therapiealternativen, die die aktuelle S2k-Leitlinie nicht nennt (z.B. Acetobutalol, Timolol) bleiben außer vor.

Bei der Festlegung der Schlagwörter für die Studiensuche erfolgt im Folgenden keine a priori-Einschränkung des Parameters „Vergleichstherapie“. Ferner wird bei der Studienselktion unter Anwendung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien entschieden, ob eine Studie als Komparator-Studie zur Beantwortung der Fragestellung im Abschnitt 4.2.1 geeignet ist.

Detaillierte Erläuterungen zur Operationalisierung und zum Ein- und Ausschluss einzelner Studientreffer finden sich in den jeweiligen Unterabschnitten.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Folgende Fragestellung liegt der vorliegenden Analyse zugrunde:

Hat die Behandlung mit Hemangiol® bei Kleinkindern mit proliferativem infantilem Hämangiom, welches einer systemischen Therapie bedarf, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuell ausgerichtete Behandlung“ einen Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V?

Zielpopulation (Patientenpopulation) bezüglich dieser Fragestellung sind Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, welches eine systemische Therapie erfordert. Die Patientenpopulation schließt sowohl weibliche als auch männliche Patienten ein.

Intervention ist der lipophile, nicht-kardioselektive Betarezeptorenblocker Propranolol (Hemangiol®). Hemangiol® wird nach Auftitrierung in der Dosierung von 3 mg/kg KG/Tag als Lösung oral verabreicht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie, die der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemeinsam mit Pierre Fabre im Beratungsgespräch am 13.09.2013 (Vorgangsnummer 2013-B-067) festgelegt hat, ist „eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung“ [5, 6]. Eine ausführliche Darlegung ist in Modul 3, Abschnitt 3.1 erfolgt.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte, die im Abschnitt 4.2.2.1.4 dargestellt sind.

Zur Bewertung werden randomisierte kontrollierte Studien herangezogen, Begründung zur Vorlage der weiteren Unterlagen befindet sich in 4.5.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

4.2.2.1 Grundlagen zur Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die für die Ableitung von Aussagen zum Nutzen und Zusatznutzen von Hemangirol[®] herangezogen werden, orientieren sich an der zuvor definierten Fragestellung. Im vorliegenden Dossier sollen der medizinische Nutzen und der Zusatznutzen anhand direkter Evidenz nachgewiesen werden. In der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien müssen folgende Parameter (gemäß PICOS=*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design*[7]) berücksichtigt werden:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie (Komparator/Comparison)
- Endpunkte (Zielgrößen/Outcomes)
- Studientypen/ -dauer

Allgemeine Angaben und Einschätzungen zu diesen Parametern in Studien zu krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen in der Therapie proliferativer, infantiler Hämangiome werden im Folgenden dargestellt.

4.2.2.1.1 Patientenpopulation

4.2.2.1.1.1 Diagnosekriterien

In Studien zur krankheitsmodifizierenden Therapie proliferativer infantiler Hämangiome sollten nur Patienten eingeschlossen sein, die auch tatsächlich an dieser Erkrankung leiden. Deshalb sind nur solche Studien relevant, die Patienten mit einer gesicherten Diagnose eines proliferativen infantilen Hämangioms einschließen.

4.2.2.1.1.2 Krankheitsschwere

Für die Darstellung der direkten Evidenz im Abschnitt 4.3.1 werden Studien herangezogen, die Kinder mit proliferativem infantilem Hämangiom, welches eine systemische Therapie erfordert, einschließen.

4.2.2.1.1.3 Alter

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien müssen geeignet sein, um Antworten auf die oben ausgeführte Fragestellung zu erhalten (s. Abschnitt 4.2.1). Da während der Proliferationsphase und ab einem Alter von mindestens 5 Wochen mit der Therapieinitiierung begonnen wird, werden nur Studien mit Kleinkindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten berücksichtigt. Dementsprechend sind Studien, deren Patientenpopulation aus Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht oder aus Kindern, die zum Behandlungsbeginn älter als 6 Monate sind, ausgeschlossen.

4.2.2.1.2 Intervention

Für die Bewertung des Zusatznutzens über einen direkten Vergleich der Evidenzstufe 1b werden nur Studien eingeschlossen, die oral einzunehmendes Propranolol (Hemangiol®) in der zugelassenen Dosierung 3 mg/kg KG/Tag für mindestens 24 Wochen als Intervention benennen. Studien mit anderen Wirkstoffen, anderen Dosierungen oder Kombinationen sind zur Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet.

4.2.2.1.3 Vergleichstherapie

Zur Bewertung von Hemangiol® wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie evaluiert. Sie lautet „eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung. Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.“

4.2.2.1.4 Endpunkte

In der folgenden Tabelle 4-3 sind die für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Hemangiol® im Anwendungsgebiet A relevanten Endpunkte dargestellt. Begründungen für die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte erfolgen im Abschnitt 4.2.5.2.2.

Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes in der Therapie proliferativer infantiler Hämangiome

Endpunktkategorie und Ausprägung	Erhebung/Messinstrument
Morbidität	
Rückbildung des Hämangioms	Rückbildung des Hämangioms
	Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms
	Zeit bis zum Rückbildungsbeginn
	Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms
	Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms
	Änderung der Farbe des Hämangioms
	Änderung des Volumens des Hämangioms
	Rückgang klinisch relevanter Symptome
	Frühzeitiger Therapieabbruch
	Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung
Lebensqualität	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Säuglingen	
Mortalität	
Gesamtmortalität	Während der Studie verstorbene Patienten
Unerwünschte Ereignisse	
unerwünschte Ereignisse (AEs)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Infektionen und Infestationen
	Gastrointestinale Beschwerden
	Generelle Beschwerden und Reaktionen an Applikationsstelle
	Bronchospasmen
	Hypotonie
	Hyperglykämie

4.2.2.1.5 Studientypen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Hemangiol[®] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nur randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen. „Evidenzeinstufungen im Hinblick auf die (Nutzen-)Bewertung medizinischer Interventionen basieren grundsätzlich auf einer Hierarchie der Evidenz/Studientypen“[8]. Entsprechend würden Studien eines niedrigeren Evidenzgrades nur dann in die Bewertung eingeschlossen, wenn keine RCTs zur Verfügung stünden.

Die Auswahl der Studien beschränkt sich auf solche, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert worden sind. Englisch ist die allgemein anerkannte Sprache der Wissenschaft, so dass davon auszugehen ist, dass relevante medizinische Erkenntnisse und Studien in dieser Sprache publiziert sind. Zusätzlich werden deutsche Quellen eingeschlossen, weil sie für eine aktuelle Bewertung für die GKV in Deutschland möglicherweise relevant sind.

4.2.2.1.6 Studiendauer

Studien mit einer geplanten Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen werden eingeschlossen. Da es sich bei proliferativen infantilen Hämangiomen nicht um eine chronische Erkrankung handelt, ist eine Studiendauer, die der zugelassenen Anwendungsdauer entspricht, für den Nachweis der Effektivität ausreichend. Die Aussagekraft von Studien mit einer kürzeren Studiendauer wird als nicht ausreichend hoch eingestuft.

4.2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eine Suche in Studienregistern und eine bibliografische Literaturrecherche werden entsprechend den Vorgaben des G-BA durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.3).

Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit Propranolol (Hemangiol[®]) als Intervention dargestellt (Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5)

Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für Studien mit Propranolol (Hemangiol®) als Intervention

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit proliferativem infantilem Hämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf • Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten zu Behandlungsbeginn
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Propranolol (Hemangiol®) in der Dosierung 3 mg/kg KG/Tag, oral • Behandlungsdauer mindestens 24 Wochen
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenindividuell ausgerichtete Behandlung. Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.
Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Endpunkte bzgl. Rückbildung, z. B. <ul style="list-style-type: none"> - Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ - Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms - Zeit bis zum Rückbildungsbeginn - Änderung des maximalen Durchmessers - Änderung der Flächenausdehnung - Änderung der Farbe - Rückbildung klinisch relevanter Symptome • Unerwünschte Ereignisse, z. B. <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Todesfälle, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Studien- und Publikationstypen	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte kontrollierte Studien • Volltextpublikation oder Studienbericht • Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache
Studiendauer	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 24 Wochen

Tabelle 4-5: Ausschlusskriterien für Studien mit Propranolol (Hemangirol®) als Intervention

Ausschlusskriterien	
A1	Patientenpopulation <ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit proliferativem infantilem Hämangiom, das keiner systemischen Therapie bedarf • Erwachsene (≥ 18 Jahre) • Kinder, die zum Behandlungsbeginn älter als 6 Monate sind
A2	Intervention <ul style="list-style-type: none"> • Andere Wirkstoffe • Andere Dosierungen • Andere Applikation • Andere Behandlungsdauer • Ausschließlich Kombination mit anderen Wirkstoffen
A3	Vergleichstherapie <ul style="list-style-type: none"> • Keine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung, die die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel beachtet.
A4	Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Studien mit ausschließlich Surrogat-Parametern
A5	Studien- und Publikationstypen <ul style="list-style-type: none"> • Keine randomisierte kontrollierte Studien • Nur Abstract vorliegend • Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster, Studienregistereinträge • Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch
A6	Studiendauer <ul style="list-style-type: none"> • < 24 Wochen
A7	Art der Information <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Publikation einer eingeschlossenen Studie ohne relevante Zusatzinformation

4.2.2.3 Grundlagen zur Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien für die Darstellung weiterer Unterlagen

Für die Darstellung weiterer Unterlagen im Abschnitt 4.3.2.3 werden teilweise abweichende Ein- und Ausschlusskriterien formuliert, um gezielt Studien einzuschließen, welche Kinder mit lebens-, funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen berücksichtigen. Patienten mit dieser Diagnose wurden nach Vorgabe der *European Medicines Agency* (EMA) aus ethischen Gründen von der Teilnahme an der Studie V00400SB201 von Pierre Fabre ausgeschlossen. Als Begründung gab EMA an, dass die Randomisierung solcher Patienten in die Placebo-Gruppe ethisch nicht vertreten werden kann.

Ausgehend von der vorhandenen Evidenz mit der großen und qualitativ hochwertigen plazebokontrollierten Studie ist eine Erhöhung der Aussagekraft der Ergebnisse und deren Übertragbarkeit auf andere Patientenpopulationen durch Darstellung weiterer Unterlagen sinnvoll. Die ausführliche Begründung für die Auswahl der vorgelegten Unterlagen befindet sich im Abschnitt 4.5.

4.2.2.3.1 Patientenpopulation

4.2.2.3.1.1 Diagnosekriterien

In Studien zur krankheitsmodifizierenden Therapie proliferativer infantiler Hämangiome sollten nur Patienten eingeschlossen sein, die auch tatsächlich an dieser Erkrankung leiden. Deshalb sind nur solche Studien relevant, die Patienten mit einer gesicherten Diagnose eines proliferativen infantilen Hämangioms, das einer systemischen Therapie bedarf, einschließen.

4.2.2.3.1.2 Krankheitsschwere

Im Abschnitt 4.3.2.3 werden Studien gezeigt, die nur Kinder mit einer größeren Krankheitsschwere (lebensbedrohende, funktionsbedrohende oder ulzerierte Hämangiome) einschließen.

Im Rahmen des im gleichen Abschnitt beschriebenen *Compassionate Use Programs* wurden mitunter Kinder behandelt, die lebens- oder funktionsbedrohende oder ulzerierte Hämangiome aufwiesen.

4.2.2.3.1.3 Alter

Für die Darstellung weiterer Untersuchungen im Abschnitt 4.3.2.3 werden auch Studien berücksichtigt, bei denen die Patientenpopulation zwar aus Kindern (< 18 Jahre) besteht, aber eine spezifischere Einteilung nicht zwingend erfolgte. Dies gilt auch für das im gleichen Abschnitt beschriebene *Compassionate Use Program*.

4.2.2.3.2 Intervention

Für die Darstellung weiterer Untersuchungen im Abschnitt 4.3.2.3 werden auch Studien berücksichtigt, bei denen Propranolol in einer abweichenden Dosierung oder Behandlungsdauer eingesetzt wurde. Dies gilt auch für das im gleichen Abschnitt beschriebene *Compassionate Use Program*.

4.2.2.3.3 Vergleichstherapie

Für die Darstellung weiterer Untersuchungen im Abschnitt 4.3.2.3 werden zur Beschreibung des Nutzens von Hemangiol® die Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu jeder medizinisch möglichen systemischen Therapie evaluiert, sofern diese in der S2k-Leitlinie genannt werden.

Bei dem im gleichen Abschnitt beschriebenen *Compassionate Use Program* handelt es sich um eine nicht vergleichende (einarmlige) Studie.

4.2.2.3.4 Endpunkte

In der folgenden Tabelle 4-3 sind die für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Hemangiol® im Anwendungsgebiet A relevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes in der Therapie proliferativer infantiler Hämangiome

Endpunktkategorie und Ausprägung	Erhebung/Messinstrument
Morbidität	
Rückbildung des Hämangioms	Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms
	Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms
	Zeit bis zum Rückbildungsbeginn
	Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms
	Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms
	Änderung der Farbe des Hämangioms
	Änderung des Volumens des Hämangioms
	Frühzeitiger Therapieabbruch
	Rückbildung klinisch relevanter Symptome
	Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung
Gründe für das Beenden der Behandlung	
Lebensqualität	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Säuglingen	
Mortalität	
Gesamtmortalität	Während der Studie verstorbene Patienten
Unerwünschte Ereignisse	
unerwünschte Ereignisse (AEs)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Infektionen und Infestationen
	Gastrointestinale Beschwerden
	Bronchitis
	Bronchospasmen
	Hypotonie

	Schlafstörungen
	Hypoglykämie
	Bradykardie

4.2.2.3.5 Studientypen

Für die Darstellung der weiteren Untersuchungen im Abschnitt 4.3.2.3 werden auch die in 4.2.2.5 dargestellten Kriterien zu Studientypen berücksichtigt. Darüber hinaus werden die Daten aus der einarmigen Studie V00400SB102 und dem *Compassionate Use Program* in Frankreich gezeigt, welche zwar Dokumente niedrigerer Evidenzstufe darstellen, aber dennoch aussagekräftige Ergebnisse beinhalten.

4.2.2.3.6 Studiendauer

Für die Darstellung der weiteren Untersuchungen im Abschnitt 4.3.2.3 werden Studien berücksichtigt, deren Dauer von der hier dargestellten Mindestdauer (24 Wochen) abweicht. Die Dauer der Behandlung im Rahmen des *Compassionate Use Program* orientiert sich nach dem Behandlungserfolg und unterscheidet sich somit auch von der oben genannten Mindestdauer.

4.2.2.4 Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Unterlagen

Für Hemangiol[®] gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine abgeschlossene randomisierte kontrollierte Studie, die die oben aufgeführten Einschlusskriterien erfüllt. Hierbei handelt sich um die plazebokontrollierte Studie V00400SB201. Mit der Studie V00400SB201 liegt ein direkter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dies ist darin begründet, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie „patientenindividuell ausgerichtete Behandlung“ auch abwartendes Vorgehen (=Plazebo) als Therapieoption beinhaltet. Das Studienziel, eine signifikante Überlegenheit für Hemangiol[®] gegenüber Plazebo bezüglich des Behandlungserfolgs – definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung in Woche 24“ nachzuweisen, wurde im Rahmen dieser Studie erreicht. Jedoch waren Patienten mit lebens- oder funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen nach Vorgabe der *European Medicines Agency* (EMA) für die Teilnahme an der Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.5). Zur arzneimittelrechtlichen Zulassung von Hemangiol[®] wurden zusätzliche Dokumente vorgelegt, um die Ergebnisse der Studie V00400SB201 auch auf die Kinder mit lebens- oder funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen zu übertragen. Solche Unterlagen sollen im Abschnitt 4.3.2.3 gezeigt werden.

Im Folgenden werden die erweiterten Ein- und Ausschlusskriterien (andere Studiendauer und andere Dosierung) für Studien mit Propranolol (Hemangiol[®]) zur Behandlung von lebens- oder funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen dargestellt.

4.2.2.5 Ein- und Ausschlusskriterien für Darstellung weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-7: Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Propranolol (Hemangiol®)

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit proliferativem infantilem Hämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf • Kinder mit lebens- oder funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Propranolol (Hemangiol®), oral
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenindividuell ausgerichtete Behandlung
Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Endpunkte bzgl. Rückbildung, z. B. <ul style="list-style-type: none"> - Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ - Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms - Zeit bis zum Rückbildungsbeginn - Änderung des maximalen Durchmessers - Änderung der Flächenausdehnung - Änderung der Farbe - Rückbildung klinisch relevanter Symptome • Unerwünschte Ereignisse, z. B. <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Todesfälle, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Studien- und Publikationstypen	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte kontrollierte Studien • Volltextpublikation oder Studienbericht • Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache
Studiendauer	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Limitierung

Tabelle 4-8: Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Propranolol (Hemangirol®)

Ausschlusskriterien		
A1	Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit proliferativem infantilem Hämangiom, das keiner systemischen Therapie bedarf • Erwachsene (≥ 18 Jahre) • Kinder ohne lebens- oder funktionsbedrohendes oder ulzeriertes Hämangiom
A2	Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Wirkstoffe • Andere Applikation • Ausschließlich Kombination mit anderen Wirkstoffen
A3	Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Keine systemische Behandlung entsprechend S2k-Leitlinie
A4	Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Studien ausschließlich mit Surrogat-Parametern
A5	Studien- und Publikationstypen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine randomisierte kontrollierte Studien • Nur Abstract vorliegend • Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster, Studienregistereinträge ohne Ergebnisse • Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch
A6	Studiendauer	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Limitierung
A7	Art der Information	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Publikation einer eingeschlossenen Studie ohne relevante Zusatzinformation

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bei Hemangirol® mit dem Wirkstoff Propranolol handelt es sich um ein Arzneimittel mit *Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA). Da der Wirkstoff Propranolol bereits seit 1985 zugelassen ist, dessen Wirksamkeit bei infantilen Hämangiomen im Jahr 2008 erstmals beschrieben wurde und Propranolol in der Indikation „infantiles Hämangiom“ als *Off-Label-Therapeutikum* bereits eingesetzt wird, wurde für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Zur Erhöhung der Aussagekraft wird im Abschnitt 4.3.2.3 zusätzlich weitere Unterlagen in Form von direkt vergleichenden Studien mit Propranolol berücksichtigt, in denen Propranolol nicht explizit wie in der Fachinformation vorgegeben eingesetzt wurde. Diesbezüglich wurde ebenfalls eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Für beide systematische Literaturrecherchen wurde in MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken gesucht. Es wurde eine Jahreseinschränkung vorgenommen (2008-2014), da die Erstbeschreibung der Wirksamkeit von Propranolol bei infantilen Hämangiomen im Jahre 2008 erfolgte[9]. Die Suche wurde auf Studien in englischer und deutscher Sprache beschränkt, dies wurde in Abschnitt 4.2.2 begründet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional

kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche wurde gemäß Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal durchgeführt. Es wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Literaturrecherche wurde von zwei Experten unabhängig voneinander durchgeführt. Die gefundenen Treffer wurden nach den in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Kriterien bewertet. Dabei wurde in einem mehrstufigen Verfahren vorgegangen. Im ersten Schritt wurden die Titel gesichtet und ein Großteil der Treffer bereits ausgeschlossen. In einem weiteren Schritt wurden Studien des verbleibenden Studienpools anhand der Abstracts bewertet und Kandidaten für die Analyse der Volltexte identifiziert. Nach Lesen und Bewerten der Volltexte konnte die endgültige Liste der eingeschlossenen Studien aufgestellt werden. Bei Unklarheiten oder unterschiedlichen Treffern in den parallel durchgeführten Recherchen wurde ein dritter Experte zu Rate gezogen.

Die Ergebnisse der Studienselektion sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1 dargestellt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende

endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Von der oben angegebenen Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotentials wird nicht abgewichen. Zunächst wird auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotential als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Das Ergebnis der Analysen ist in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung folgte den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart.

Für die im vorliegenden Dossier in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.3 präsentierten Studien, welche randomisierte, kontrollierte Studien sind, wird das Design und die Methodik der betreffenden Studien entsprechend den Items 2b bis 14 (inklusive zugehöriges Flow-Chart) des CONSORT-Statements dargestellt.

Nicht randomisierte Interventionsstudien sollen gemäß Vorgabe mindestens den Anforderungen des TREND-Statements folgen [10]. Das TREND-Statement baut auf dem CONSORT-Statement auf. Da es für die Bewertung nicht randomisierter Studien konzipiert

⁵ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁶ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁷ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

ist, fehlen Items, die die Randomisierung betreffen (Items 8-10 des CONSORT-Statements). Zusätzlich sind im TREND-Statement Items eingefügt, die den nicht randomisierten Charakter der Studie berücksichtigen (Item 8: Assignment Method, Item 10: Unit of analysis und Item 15: Baseline equivalence) und helfen sollen, das durch die fehlende Randomisierung auftretende Verzerrungspotenzial für den Gruppenvergleich besser beurteilen zu können. Die Studien, die im Abschnitt 4.3.2.3 für die Darstellung weiterer Untersuchungen herangezogen werden (Studie V00400SB102 und das *Compassionate Use Program*) sind keine kontrollierten Studien, so dass kein Gruppenvergleich stattfindet. Dementsprechend ist für die Bewertung dieser Studien das TREND-Statement nicht maßgeblich besser geeignet als das CONSORT-Statement. Die Darstellung epidemiologischer Beobachtungsstudien soll gemäß Vorgabe mindestens den Anforderungen des STROBE-Statements folgen [11]. Auch das STROBE-Statement basiert auf dem CONSORT-Statement und es gibt einen großen Anteil an Überschneidungen zwischen den Items. Ein Vergleich der Items, die in CONSORT- und STROBE-Statements gelistet werden, zeigt, dass eine Darstellung der Studienkonzeption, der Auswahl der Studienteilnehmer und der Methodik bei beiden gefordert wird. Zusätzliche Items, die im STROBE-Statement Berücksichtigung finden, sind die Diskussion der Studienergebnisse inklusive der Limitationen, die die Studie aufweist, die bei der Publikation einer Beobachtungsstudie nicht fehlen sollten.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Beschreibung der Studienpopulation und die Darstellung der Ergebnisse für jede einzelne in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie erfolgt ausführlich in Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2

Die Studie V00400SB201 umfasst Patienten mit folgenden Merkmalen:

- Säuglinge im Alter zwischen 35 und 150 Tagen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns
- Säuglinge mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, welches eine systemische Therapie erfordert und mindestens 1,5 cm im Durchmesser beträgt.

Patienten, die sich in einem instabilen gesundheitlichen Zustand befinden, schwerwiegende Erkrankungen oder auch lebensbedrohende, funktionsbedrohende oder ulzerierte Hämangiome aufweisen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Für die zusätzliche Darstellung der weiteren Untersuchungen im Abschnitt 4.3.2.3 werden Studien herangezogen, welche Patienten mit folgenden Charakteristika einschließen:

- Kinder unter 18 Jahren
- Kinder mit einem lebensbedrohenden, funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiom

Das Geschlecht und der ethnische Hintergrund der Patienten gehören nicht zu den Auswahlkriterien dieser Studie.

Die Charakterisierung der tatsächlichen Patientenpopulation ist der Tabelle 4-15 und Tabelle 4-72 zu entnehmen, diese enthalten zur Beschreibung der Studienpopulation Angaben zum Alter, Geschlecht und zu der Lokalisation (im Gesicht/am Körper) und dem Schweregrad des Hämangioms.

4.2.5.2.2 Statistische Methodik

Bei der Studie V00400SB201 handelt es sich um eine kombinierte Phase II/III-Studie, wobei nach der ersten Etappe der Studie eine Zwischenauswertung vorgenommen wurde, um das wirksamste Therapieregime (Dosis und Behandlungsdauer) zu bestimmen. Die im Studienbericht beschriebenen statistischen Auswertungen bedienen das adaptive Design der Studie. Die im Studienbericht dargestellten Adjustierungen im Rahmen der konfirmatorischen Testprozedur beziehen sich auf das präspezifizierte Fehlerniveau $\alpha=0,005$ (Siehe hierfür im Studienbericht: *Statistical Analysis Plan* Appendix 16.1.9.1 Section 5).

Für die Darstellung des Zusatznutzens werden, wie gefordert, Angaben zum relativen Risiko, Odds Ratio und zu der absoluten Risikoreduktion für dichotome Endpunkte für die gesamte ITT-Population gemacht. Die dazugehörigen deskriptiven 95%-Konfidenzintervalle und die p-Werte werden dargestellt. Die p-Werte sind an dieser Stelle nicht adjustiert und die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit $\alpha=0,05$ definiert.

Die Berechnungen erfolgten nach Borenstein [12] und wurden mit der Statistik-Software R durchgeführt.

4.2.5.2.3 Endpunkte

Nach der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist der Nutzen eines Arzneimittels definiert als „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Dementsprechend werden die relevanten Studienendpunkte in die folgenden Kategorien eingeteilt[8]:

- Mortalität
- Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

4.2.5.2.3.1 Mortalität

„Mortalität“ ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der in jeder Studie erhoben wird. Für die Studie V00400SB201 wird die Anzahl der während der Studie verstorbenen Patienten dargestellt.

4.2.5.2.3.1.1 Während der Studie verstorbene Patienten

Die Patienten mit lebensbedrohenden Hämangiomen sind von der Teilnahme an der Studie V00400SB201 ausgeschlossen, somit ist es an dieser Stelle nicht mit einer erhöhten Anzahl an krankheitsbedingten Todesfällen zu rechnen.

Da das Sicherheitsprofil für Hemangiol[®] aus dem „*Off-Label-Use*“ bereits ausreichend bekannt ist, ist es auch mit keinen therapiebedingten Todesfällen zu rechnen.

4.2.5.2.3.2 Morbidität

Alle infantilen Hämangiome durchlaufen eine charakteristische Entwicklung, die in drei Phasen eingeteilt wird: Wachstumsphase, Stabilisierung und - in der Mehrzahl der Fälle – Rückbildung[13]. Die proliferative Phase tritt während des ersten Jahres des Lebens mit dem stärksten Wachstum während der ersten 5 Monate auf[14]. Dies kann mit Komplikationen verbunden sein und je nach Lokalisation des Hämangioms klinisch relevante Symptome mit sich bringen, wie zum Beispiel Ulzeration oder Dyspnoe (durch die Beeinträchtigung der Atemwege). Alle Patienten der Studie V00400SB201 wiesen ein proliferatives Hämangiom auf und könnten somit im weiteren Krankheitsverlauf schwere Symptome entwickeln. Durch die Behandlung mit Hemangiol[®] wurden diese aber proaktiv vermieden.

In der S2k-Leitlinie zur Behandlung von infantilen Hämangiomen wird auch zu dieser „Vermeidungsstrategie“ geraten. Proliferative Hämangiome sollen demnach im frühen Stadium einer Behandlung unterzogen werden, um Komplikationen vorzubeugen[15].

Somit stellt der Behandlungserfolg – definiert als „vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms“ - einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Denn die

Rückbildung des Hämangioms entspricht einer Heilung der Erkrankung, wodurch schwere Komplikationen vermieden werden.

Die Kriterien für die erfolgreiche Darstellung des Behandlungserfolgs des infantilen Hämangioms (auch in unterschiedlichen klinischen Ausprägungen/Phasen) müssen sorgfältig ausgesucht werden. Ursprünglich wurde die „Stabilisierung/Verbesserung (stabilization/improvement) des infantilen Hämangioms in Woche 24 im Vergleich zum Basiswert“ von Pierre Fabre im Rahmen der Studienplanung als Behandlungserfolg definiert. Daraufhin schlug das Paediatric Committee (PDCO) der European Medicines Agency vor, nur die „Verbesserung des Hämangioms“ zur Betrachtung des Behandlungserfolgs heranzuziehen und diese anhand von standardisierten Fotografien zentralisiert und verblindet auszuwerten. Auf Anforderung der Food and Drug Administration (FDA) sollte der Behandlungserfolg mithilfe strengerer Kriterien bewertet werden, wie zum Beispiel „Vollständige oder schnelle Rückbildung“ („full or rapid substantial resolution“) des infantilen Hämangioms.

Infolgedessen definierte Pierre Fabre in Zusammenarbeit mit einer externen Beratungskommission aus Experten auf dem Gebiet des infantilen Hämangioms nach einer umfangreichen Auswertung der Daten aus dem „Off-Label-Use“ von Propranolol den primären Endpunkt zur Bewertung des Behandlungserfolgs als „Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24 im Vergleich zum Basiswert“ („complete/nearly complete resolution in week 24 compared to baseline“). Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen binären Endpunkt.

Der Operationalisierung des primären Endpunktes und auch des sekundären Endpunktes „Zeit bis zur vollständigen/nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms“ liegt die qualitative Auswertung von Fotografien zugrunde. Hierfür wurden von jedem Hämangiom in den Wochen 5, 8, 12, 16, 20, 24 und zu Beginn der Therapie jeweils zwei Aufnahmen (Ansicht von oben und von der Seite) gemacht. Die zu bewertenden Fotografien von Hämangiomen wurden nach einem detaillierten und hochstandardisierten Protokoll (CSR, Section 17.4, Appendix 16.1.1) aufgenommen und von geschulten, unabhängigen, verblindeten Prüfern zentralisiert ausgewertet.

Für die Operationalisierung weiterer sekundärer Endpunkte wie „Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms“, „Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms“ und „Änderung der Farbe des Hämangioms“ ist eine quantitative Auswertung der Fotografien notwendig. Zu diesem Zweck waren in den Aufnahmen eine Farbskala und eine Kalibriergröße nach Haeghen et al [16] enthalten

Die kombinierte Bewertung der Fotografien im zentralisierten Auswerteverfahren erfolgte je nach Endpunkt auf zwei unterschiedliche Arten:

Zentralisierte Auswertung vom Typ 1

Pro Patient wurden die Aufnahmen vom Hämangiom zu Beginn der Therapie (baseline) mit den Aufnahmen vom Hämangiom in Woche 12 und in Woche 24 gepaart. Die Paare von Fotografien wurden dann dem unabhängigen Prüfer so vorgelegt, dass das *baseline*-Foto links und das zu dem späteren Zeitpunkt aufgenommene Foto rechts lagen. Der Prüfer hatte lediglich zu beurteilen, ob auf dem rechten Foto (entsprechend den in der Prüferschulung festgelegten Kriterien) eine vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms im Vergleich zu Therapiebeginn (*baseline*) zu verzeichnen ist.

Dabei ist die nahezu vollständige Rückbildung definiert als Rückbildung des Hämangioms, wenn nur noch leichte Formen der Teleangiektasie, Hautrötungen (Erythema), Verdickung oder Schwellung der Haut und/oder leichte Deformation anatomischen Strukturen am betroffenen Areal vorzufinden waren.

Zentralisierte Auswertung von Typ 2

Pro Patient wurden die Aufnahmen vom Hämangiom zu Beginn der Therapie (baseline) und in Wochen 5, 8, 12, 16, 20 mit den Aufnahmen vom Hämangiom in Wochen 5, 8, 12, 16, 20 und 24 zufällig gepaart. Die Paare von Fotografien wurden dann dem unabhängigen Prüfer in randomisierter Ordnung vorgelegt. Somit bildete die Aufnahme, welche links lag, nicht zwingend einen früheren Zeitpunkt ab. Der Prüfer hatte anzugeben, ob das auf dem rechten Foto abgebildete Hämangiom sich in einem besseren (*improvement*), unveränderten (*stabilization*) oder einem schlechteren (*worsening*) Zustand befindet.

Die Operationalisierung mancher sekundärer Endpunkte erfolgte zusätzlich zu der zentralisierten Auswertung anhand der Bewertung der Prüferärzte und/oder der Eltern der behandelten Kinder. Auf die Darstellung dieser Daten wird verzichtet, da diese einen hohen Verzerrungsgrad aufweisen. Die Bewertung der Hämangiome durch die Eltern ist nicht verblindet, außerdem kann ihnen eine mangelnde Objektivität unterstellt werden. Die Bewertung durch die Prüferärzte ist nicht zentralisiert und beruht auf keinen einheitlichen Kriterien (diese wurden für die unabhängigen Prüfer in einer Schulung festgelegt und unterrichtet). Darüber hinaus wurde die Art der Erhebung - zentralisierte Auswertung von standardisierten Fotografien - für die Daten des primären Endpunktes von der PDCO vorgeschlagen und wird somit auch für die anderen Endpunkte übernommen.

4.2.5.2.3.2.1 Behandlungserfolg, definiert als vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24

Bei dem primären Endpunkt „Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ handelt es sich in der Studie V00400SB201 um einen binären Endpunkt mit den Ausprägungen: Behandlungserfolg/Behandlungsversagen. Wird bei einem Patienten durch den unabhängigen verblindeten Prüfer der Behandlungserfolg festgestellt, so muss bei diesem Kind eine vollständige oder nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms vorliegen, was mit einer Heilung dieser Erkrankung gleichzusetzen ist. Nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms liegt vor, wenn nur noch leichte Formen der Teleangiektasie, Hautrötungen (Erythema), Verdickung oder Schwellung der Haut und/oder leichte Deformationen anatomischer Strukturen am betroffenen Areal vorzufinden sind.

Dieser Endpunkt wurde in einem zentralisierten qualitativen Auswertungsverfahren vom Typ 1 anhand von Fotografien operationalisiert.

4.2.5.2.3.2.2 Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms

Die „Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms“ ist definiert als die Zeit bis zum Besuch im Prüfzentrum, für den die vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms verzeichnet wird, wenn diese auch bei allen darauffolgenden Besuchen bestätigt wird. Dieser Endpunkt wurde in einem zentralisierten qualitativen Auswertungsverfahren von Typ 1 anhand von Fotografien in Woche 12 und Woche 24 operationalisiert.

4.2.5.2.3.2.3 Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms

Die „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms“ ist definiert als die Zeit bis zum Besuch im Prüfzentrum, für den anhand der Drei-Punkte-Skala (Verbesserung/Stabilisierung/Verschlechterung) erstmalig eine Verbesserung des Hämangioms verzeichnet wird, wenn dieses auch bei allen darauffolgenden Besuchen bestätigt wird. Dieser Endpunkt wurde in einem zentralisierten qualitativen Auswertungsverfahren von Typ 2 anhand von Fotografien in Wochen 5, 8, 12, 16, 20 und 24 operationalisiert.

4.2.5.2.3.2.4 Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms

Mithilfe der „Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms“ kann beurteilt werden, ob dieses sich weiterhin in einer proliferativen Phase befindet oder eine Rückbildung (und somit auch ein Behandlungserfolg) vorliegt. Dieser Endpunkt wurde in einem zentralisierten quantitativen Auswertungsverfahren anhand der Fotografien in Woche 12 und Woche 24 im Vergleich zu Fotografien zu Therapiebeginn (*baseline*) operationalisiert. Zu diesem Zweck war in den Aufnahmen eine Kalibrierungsgröße enthalten [16]. Zu jedem Zeitpunkt lagen zwei Fotografien des Hämangioms vor (Ansicht von oben/Frontalansicht und Seitenansicht), um die Ausmessung genau durchführen zu können.

4.2.5.2.3.2.5 Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms

Mithilfe der „Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms“ kann beurteilt werden, ob dieses sich weiterhin in einer proliferativen Phase befindet oder eine Rückbildung (und somit auch ein Behandlungserfolg) vorliegt. Dieser Endpunkt wurde in einem zentralisierten quantitativen Auswertungsverfahren anhand der Fotografien in Woche 12 und Woche 24 im Vergleich zu Fotografien zu Therapiebeginn (*baseline*) operationalisiert. Zu diesem Zweck war in den Aufnahmen eine Kalibrierungsgröße enthalten [16]. Zu jedem Zeitpunkt lagen zwei Fotografien des Hämangioms vor (Ansicht von oben/Frontalansicht und Seitenansicht), um die Ausmessung genau durchführen zu können.

4.2.5.2.3.2.6 Änderung der Farbe des Hämangioms

In den Fachpublikationen ist die „Änderung der Farbe des Hämangioms“ als das früheste Zeichen der Rückbildung beschrieben [17]. Die ursprünglich feuerrote Farbe des Hämangioms verblasst und nimmt einen dunkelroten Ton an. Im weiteren Verlauf tritt im Zentrum des

Hämangioms eine grau-weiße Farbschattierung auf, welche sich allmählich ausbreitet. Die Farbänderung des Hämangioms ist somit ein aussagekräftiges Merkmal des Behandlungserfolges. Dieser Endpunkt wurde in einem zentralisierten quantitativen Auswertungsverfahren anhand der Fotografien in Woche 12 und Woche 24 im Vergleich zu Fotografien zu Therapiebeginn (*baseline*) operationalisiert. Zu diesem Zweck war in den Aufnahmen eine Farbskala enthalten[16]. Zu jedem Zeitpunkt lagen zwei Fotografien des Hämangioms vor (Ansicht von oben/Frontalansicht und Seitenansicht), um eine genaue Aussage treffen zu können.

4.2.5.2.3.2.7 Frühzeitiger Behandlungsabbruch

Eine Behandlung galt als frühzeitig abgebrochen, wenn diese vor dem letzten Besuch im Prüfzentrum in Woche 24 abgebrochen wurde.

Ein frühzeitiger Abbruch der Behandlung konnte aufgrund der Entscheidung der Eltern der Patienten veranlasst werden. Darüber hinaus konnte der Prüfarzt einen Behandlungsabbruch initiieren, wenn eine Verschlechterung des Krankheitsbildes (Hämangioms) im Vergleich zum vorherigen Besuch im Prüfzentrum vorlag oder noch keine Verbesserung des Hämangioms in Woche 5 zu beobachten war. Weitere Gründe sind anschließend aufgeführt.

4.2.5.2.3.2.8 Gründe für einen frühzeitigen Behandlungsabbruch

Folgende Gründe für einen frühzeitigen Therapieabbruch wurden definiert:

- Misserfolg der Behandlung aufgrund der Unwirksamkeit der Behandlung vor Woche 24. Die Beurteilung der Unwirksamkeit erfolgte durch den Prüfarzt und lag vor, wenn im Vergleich zum vorherigen Besuch des Prüfzentrums eine Verschlechterung des Hämangioms beobachtet wurde oder keine Verbesserung des Hämangioms bis zur Woche 5 dokumentiert wurde.
- Unverträglichkeit der Behandlung (unter anderem: schwere Hypoglykämie, signifikante Senkung der Herzfrequenz oder des Blutdrucks, schwere Bronchospasmen) und andere Nebenwirkungen, die mit der protokollierten Behandlung assoziiert sind.
- Ablehnung der Eltern, die Behandlungsperiode von 24 Wochen zu beenden
- Andere Nebenwirkungen, die aus der Sicht des Prüfarztes nicht mit der protokollierten Behandlung assoziiert sind.
- Weitere Gründe

Der frühzeitige Abbruch der Behandlung aufgrund der guten Wirksamkeit durfte vom Prüfarzt nicht veranlasst werden.

Therapieadhärenz

Bei der „Therapieadhärenz“ in der Studie V00400SB201 handelt es sich um das kooperative Verhalten der Eltern der Patienten, da diese die Behandlung (Therapiegabe) bei ihren Kleinkindern ausführen. Die Operationalisierung der Therapieadhärenz erfolgt durch das Wiegen der Flasche mit dem Prüfpräparat. Dabei entsprechen 100% Therapieadhärenz einer Gabe von 0,8 ml/kg KG/Tag des Prüfpräparats im gesamten Behandlungszeitraum.

Weisen die Eltern eine hohe Therapieadhärenz auf, so spiegelt das den Behandlungserfolg von Hemangiol[®] wider und es ist eine Aussage möglich, inwieweit die Therapie trotz Nebenwirkungen weitergeführt wird.

4.2.5.2.3.3 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden zur Bewertung des Sicherheitsprofils eines Wirkstoffs als Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten sowie als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aufgeführt und bewertet.

Zusätzlich zu den oben aufgeführten allgemeinen Kriterien zur Abschätzung des Schadenspotenzials gibt es bei Hemangiol[®] spezielle Risiken, die aufgrund der *Off-Label*-Anwendung von Propranolol und in Bezugnahme auf den Wirkmechanismus der Betarezeptorenblocker ein besonderes Interesse darstellen.

4.2.5.2.3.3.1 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die unerwünschten Ereignisse werden folgendermaßen unterteilt:

- TEAEs (*treatment emergent adverse events*) sind unerwünschte Ereignisse, die während des gesamten Behandlungszeitraums oder spätestens fünf Tage nach der letzten Behandlung auftreten oder sich verschlimmern. Es wird kein kausaler Zusammenhang mit der Intervention impliziert.
- Non-TEAE (*non-treatment emergent adverse events*) schließen alle unerwünschten Ereignisse ein, die nach der Aufnahme eines Patienten in die Studie und vor der ersten Behandlung oder später als 5 Tage nach der letzten Behandlung auftreten (spätestens bis Woche 96).

Als unerwünschtes Ereignis versteht man jede unerwünschte Änderung des Zustandes des Patienten.

Die Verschlimmerung des Hämangioms wurde nicht als ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert, es sei denn, das Hämangiom war lebens- oder funktionsbedrohend.

4.2.5.2.3.3.2 Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden nach der EU-Directive 2001/20/EC Ereignisse bezeichnet, die

- zum Tod führen
- lebensbedrohend sind
- zu einer dauerhaften Behinderung oder Invalidität führen
- eine Hospitalisierung des Patienten (oder eine Verlängerung dieser) erforderlich machen⁸
- zu Geburtsfehlern führen (hier nicht zutreffend)

Weitere unerwünschte Ereignisse (wie Krebs, abweichende Laborwerte) werden wie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gehandhabt, wenn der Schweregrad vom Prüfarzt so eingestuft wird.

4.2.5.2.3.3.3 Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten

Der Abbruch der Behandlung konnte aufgrund der unerwünschten Ereignisse durch die Eltern oder durch den Prüfarzt veranlasst werden, unabhängig davon ob diese in einem kausalen Zusammenhang mit der Intervention standen oder nicht.

4.2.5.2.3.3.4 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Aufgrund der aus dem *Off-Label-Use* bereits bekannten Nebenwirkungen von Propranolol wurden folgende Vitalparameter bei den Patienten überwacht: Temperatur, Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz. Zusätzlich wurde die Lungenfunktion durch Auskultation und die Leber mittels Palpation untersucht. Darüber hinaus wurden an definierten Besuchstagen des Studienzentrums ein Elektrokardiogramm aufgezeichnet und eine Blutanalyse und eine neurologische Untersuchung durchgeführt.

Hypotonie, Hypoglykämie, Bronchospasmen und Bradykardie stellen in Bezug auf den bereits bekannten Wirkmechanismus von Propranolol als Betarezeptorblocker die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dar[18]. Schlafstörung, Durchfall und Bronchitis treten laut der Fachinformation von Hemangiol[®] sehr häufig auf und gehören somit auch zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse.

Altersgerechte Entwicklung

Zusätzlich wurden für die Beurteilung der altersgerechten Entwicklung bei den Patienten die Größe, das Gewicht, die Körperoberfläche, der Kopfumfang erhoben und eine neurologische Untersuchung durchgeführt.

⁸ Hospitalisierungen oder deren Verlängerung werden nicht als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert, wenn diese im Studienprotokoll bereits vorgesehen oder vor Studienbeginn geplant waren oder aus sozialen/familiären Gründen stattfinden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁹ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁰ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹¹ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁹ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹⁰ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹¹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Für den direkten Vergleich von Hemangirol® versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie - patientenindividuell ausgerichtete Behandlung - kommen Meta-Analysen nicht in Betracht, da nur eine Studie (V00400SB201) vorliegt, in der beide Interventionen im zugelassenen Anwendungsgebiet direkt miteinander verglichen wurden.

Für die Darstellung weiterer Unterlagen im Abschnitt 4.3.2.3 wurde ebenfalls keine Meta-Analyse durchgeführt, da die identifizierten randomisierten kontrollierten Studien gegen unterschiedliche Komparatoren (Plazebo oder Prednisolon) liefen oder die Datenlage aufgrund verschiedener erhobener Endpunkte nicht für die Durchführung einer Meta-Analyse ausreichte. Da es sich bei dem *Compassionate Use Program* um eine einarmige Studie (ausschließlich Propranolol) handelt, ist ebenfalls eine Meta-Analyse ausgeschlossen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der Studie V00400SB201 wurden für den primären Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ mehrere Sensitivitätsanalysen im Rahmen der statistischen Auswertung durchgeführt.

Eine der Sensitivitätsanalysen wurde auf Basis des Per-Protocol-Data Sets durchgeführt und erfolgte nach der gleichen Herangehensweise wie die ursprüngliche Berechnung auf der Basis der ITT-Population (Definition: siehe Tabelle 4-18). Die Ergebnisse sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 beschrieben.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse auf der Basis der ITT-Population berücksichtigt die Studienabbrecher und wurde mithilfe der Daten aus der zentralisierten Auswertung von Typ 2 (Definition: siehe 4.2.5.2.3.2) für den primären Endpunkt der Studie durchgeführt. So wurde bei den Studienabbrechern aus jedem Studienarm, bei denen zu dem letzten dokumentierten Besuch durch die unabhängigen Prüfer der zentralisierten Auswertung keine Verbesserung des Hämangioms festgestellt wurde, in zufälliger Ordnung zu 50% ein Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“, deklariert. Die Ergebnisse sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 beschrieben.

Für die Darstellung des Zusatznutzens wurde keine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Im Abschnitt 4.3.2.3 bei der Darstellung weiterer Untersuchungen wurde ebenfalls keine weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da die Datenlage hierfür nicht ausreicht.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der eingeschlossenen Studie V00400SB201 waren Subgruppenanalysen a priori für den primären Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ geplant, die die Faktoren Alter des Patienten und Lokalisation des Hämangioms als mögliche Effektmodifikatoren berücksichtigen. Neben

den a priori geplanten Subgruppen wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse, für den primären Endpunkt bezüglich des Geschlechts durchgeführt.

Für die Darstellung weiterer Unterlagen im Abschnitt 4.3.2 wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Datenlage hierfür nicht ausreichte.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹². Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹³, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁴ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁵, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁶.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁷.

¹² Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁵ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹⁶ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁷ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ^a	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^b	Therapiearme
V00400 SB201 (Phase II/III Studie)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Propranolol (Hemangiol®) 3mg/kg KG/Tag, Plazebo
^a Studien, die keine RCT sind oder Phase I-Studien sind nicht mit aufgeführt, dies umfasst u. a. Studie SB102, eine Phase I-Studie, bei der es sich aber nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie handelt. ^b Die Angaben zur Studiendauer beziehen sich nur auf die Dauer der Behandlung, nicht auf die gesamte Dauer der Studie (d.h. Screening bis Ende der Studie)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-9 bilden den Studienstatus zum 01.07.2014 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Entfällt. Es gibt keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien von Pierre Fabre mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer

verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

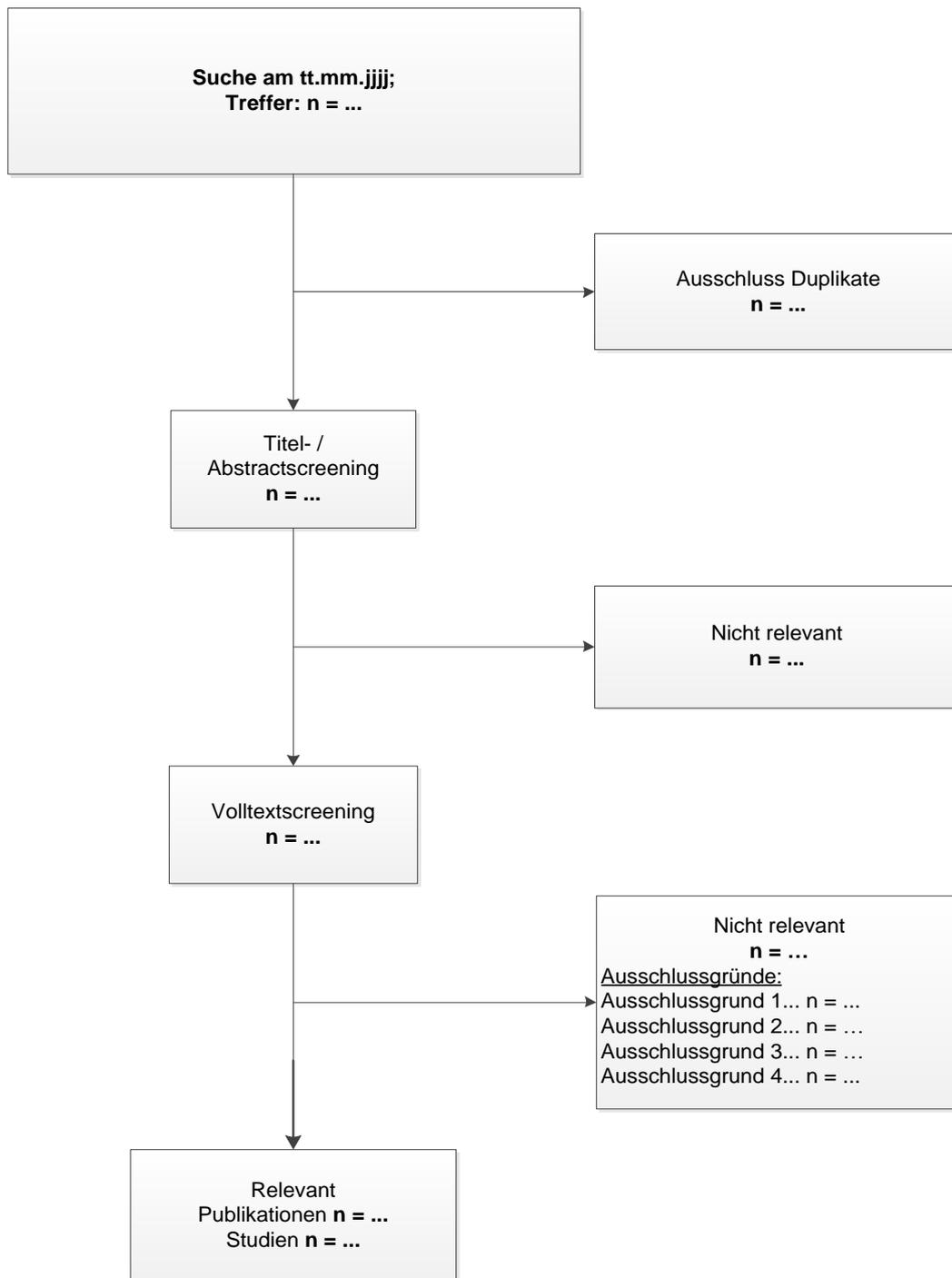


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

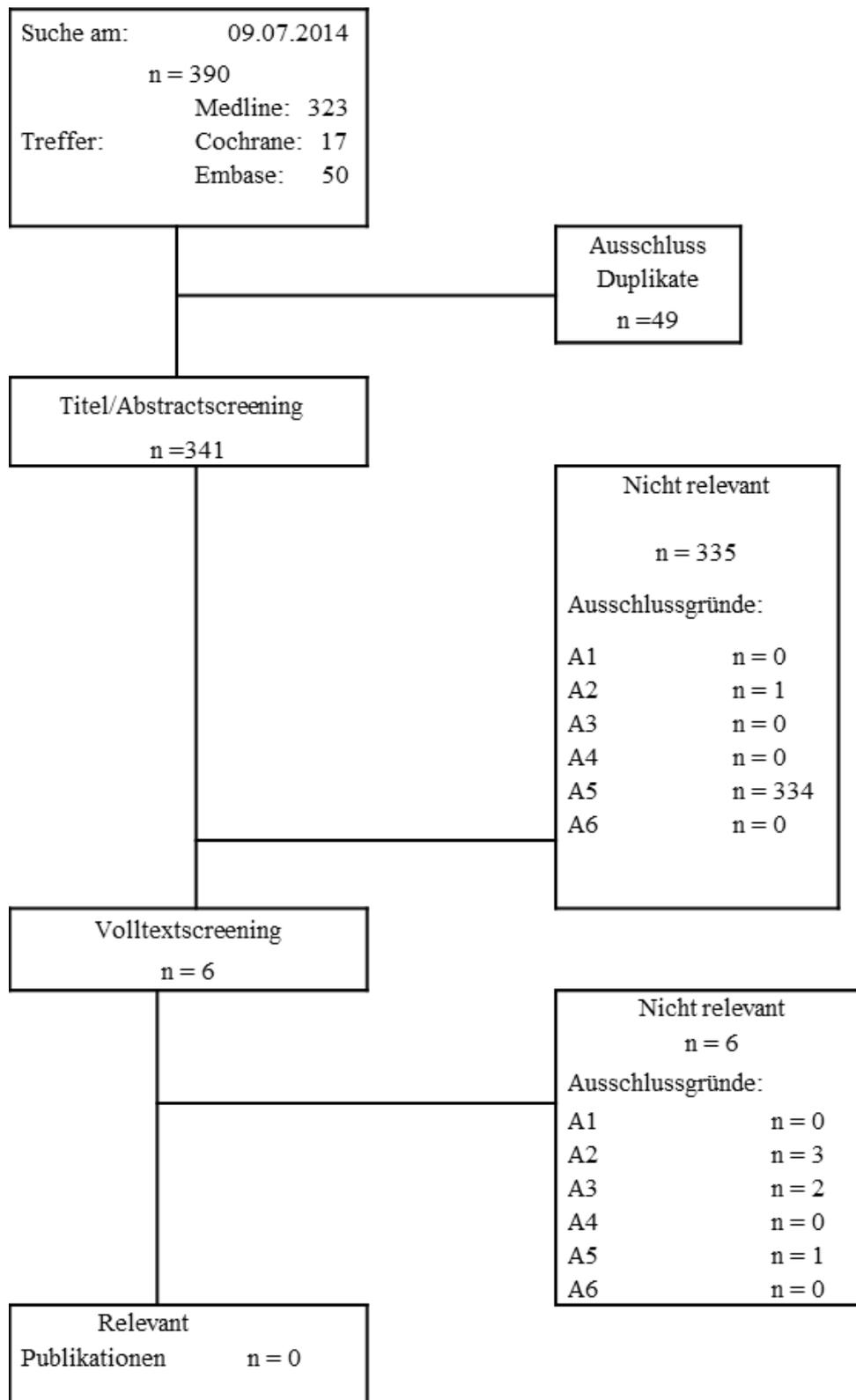


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Hemangirol® in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane.

In der systematischen bibliographischen Literaturrecherche wurde keine relevante Studie für die Bewertung von Hemangirol[®] identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherch e identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
V00400 SB201	Clinicaltrials.gov NCT01056341 [19]	ja	nein	Abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Studien, die keine RCT sind, sind nicht mit aufgeführt, dies umfasst u. a. die Studie SB102 von Pierre Fabre (EUCTR2009-018102-22-FR) bei der es sich aber nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie handelt.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-11 bilden den Studienstatus zum 09.07.2014 ab.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Hemangirol[®] 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 4.2 erläutert, 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.

Das abwartende Vorgehen ist 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[20].

Die Studie V00400SB201 von Pierre Fabre ist plazebokontrolliert. Die im Plazeboarm behandelten Kinder unterlagen einer engmaschigen ärztlichen Kontrolle und Beobachtung des Krankheitsverlaufs zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen und zur Einleitung von notwendigen Therapieregimen. Das zeigt sich insbesondere auch darin, dass der Prüfarzt die Behandlung abzubrechen hatte, wenn ein Misserfolg der Behandlung wegen Unwirksamkeit der Behandlung vorlag (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2.7). Die Behandlung im Plazeboarm kann somit mit einem abwartenden Vorgehen wie im Abschnitt 3.1.2.1 beschreiben gleichgesetzt werden. Deshalb erfüllt die Studie die in Abschnitt 4.2.2.2. genannten Einschlusskriterien.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
plazebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)^d						
V00400 SB201	ja	ja	nein	ja [21]	ja [19]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Wie in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt entspricht die Behandlung im Plazeboarm der Studie V00400SB201 einem abwartenden Vorgehen das – formal gesehen- die einzige Therapiealternative, die als patientenindividuelle Behandlung in Frage kommt.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
V00400 SB201	RCT, doppelblind, parallel	Kinder im Alter zwischen 35 – 150 Tagen mit proliferativem infantilem Hämangiom	Plazebo (N= 55) Hemangioli® 1 mg/kg KG/Tag ¹ für 3 Monate (N=99) Hemangioli® 1 mg/kg KG/Tag ¹ für 6 Monate (N=103) Hemangioli® 3 mg/kg KG/Tag ^{1,2} für 3 Monate (N=101) Hemangioli® 3 mg/kg KG/Tag ^{1,2} für 6 Monate (N= 102)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Beobachtungsdauer: 96 Wochen	56 aktive Zentren in 16 Ländern (Australien, Kanada, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, USA) 02/2010 – 11/2013	Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“; Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms, Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms, Änderung des maximalen Durchmessers/ der Flächenausdehnung/ der Farbe des Hämangioms, Frühzeitiger Abbruch der Behandlung, Gründe für den Abbruch der Behandlung, unerwünschte Ereignisse
<p>¹ Bei der Studie V00400SB201 handelt es sich um eine Phase II/III-Studie. Daher wurde neben Plazebo mit insgesamt 4 Hemangioli-Armen begonnen: 1 mg/kg KG/Tag oder 3 mg/kg KG/Tag für je 3 oder 6 Monate. Nach Durchführung einer Interims-Analyse wurde ausschließlich der Therapiearm mit 3 mg/kg KG/Tag Hemangioli® für 6 Monate weitergeführt. Daher werden hier zwar alle Interventionen zu Studienbeginn gelistet, die folgenden Ausführungen und Analysen beschränken sich jedoch nur auf Plazebo und den relevanten Therapiearm mit 3 mg/kg KG/Tag Hemangioli® für 6 Monate.</p> <p>² Die Administration von Hemangioli® erfolgte gemäß Fachinformation [4] mit einer Auftitrationsphase von 1 Woche mit 1 mg/kg KG/Tag, anschließend 1 Woche mit 2 mg/kg KG/Tag und ab Woche 3 einer Erhaltungsdosis von 3 mg/kg KG/Tag.</p>						

Bei der Studie V00400SB201 handelt es sich um eine kombinierte Phase II/III-Studie. Daher wurde neben Plazebo zur Findung der Dosis und der Behandlungsdauer mit insgesamt 4 Hemangirol[®]-Armen begonnen: 1 mg/kg KG/Tag oder 3 mg/kg KG/Tag für je 3 oder 6 Monate. Nach Durchführung einer Interims-Analyse wurde ausschließlich der Therapiearm mit 3 mg/kg KG/Tag Hemangirol[®] für 6 Monate weitergeführt. Für die Nutzenbewertung in Deutschland sind ausschließlich die Dosierung und die Anwendungsdauer gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet relevant. Die folgenden Ausführungen und Analysen beschränken sich daher nur auf Plazebo und den relevanten Therapiearm mit 3 mg/kg KG/Tag Hemangirol[®] für 6 Monate.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
V00400 SB201	Hemangirol [®] 3mg/kg KG/Tag ^{1,2} oral, 2x täglich 1,5 mg/kg KG/Tag	Plazebo oral, 2x täglich	nicht zutreffend
<p>¹ Bei der Studie V00400SB201 handelt es sich um eine Phase II/III-Studie. Daher wurde neben Plazebo mit insgesamt 4 Hemangirol-Armen begonnen: 1 mg/kg KG/Tag oder 3 mg/kg KG/Tag für je 3 oder 6 Monate. Nach Durchführung einer Zwischenauswertung (Interim-Analyse) wurde ausschließlich der Therapiearm mit 3 mg/kg KG/Tag Hemangirol[®] für 6 Monate weitergeführt. Daher werden hier nur Plazebo und der relevante Therapiearm mit 3 mg/kg KG/Tag Hemangirol[®] für 6 Monate dargestellt.</p> <p>² Die Administration von Hemangirol[®] erfolgte gemäß Fachinformation [4] mit einer Aufitrationsphase von 1 Woche mit 1 mg/kg KG/Tag, anschließend 1 Woche mit 2 mg/kg KG/Tag und ab Woche 3 einer Erhaltungsdosis von 3 mg/kg KG/Tag.</p>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N (randomisierte Patienten)	Alter (Tage) Mittelwert ± Standard- abweichung	Geschlecht w/m (%)	Altersgruppe 35 – 90 Tage/ >90 Tage (%)	Lokalisation des Hämangioms Im Gesicht/ nicht im Gesicht (%)
V00400SB201					
Hemangioli®	102 ^{a,b}	101,63 ± 31,00	69,3/30,7	36,6/63,4	70,3/29,7
Plazebo	55	103,91 ± 31,06	69,1/30,9	36,4/63,6	72,7/27,3
<p>^a Bei der Studie V00400SB201 handelt es sich um eine Phase II/III-Studie. Daher wurde neben Plazebo mit insgesamt 4 Hemangioli-Armen begonnen: 1 mg/kg KG/Tag oder 3 mg/kg KG/Tag für je 3 oder 6 Monate. Nach Durchführung einer Zwischenauswertung (Interim-Analyse) wurde ausschließlich der Therapiearm mit 3 mg/kg KG/Tag Hemangioli® für 6 Monate weitergeführt. Daher werden hier nur Plazebo und der relevante Therapiearm mit 3 mg/kg KG/Tag Hemangioli® für 6 Monate dargestellt.</p> <p>^b In der Hemangioli®-Gruppe gab es einen Patienten, der keine Studienmedikation erhalten hat und aus der ITT-Analyse ausgeschlossen wurde (s. Definition der ITT-Population in Abschnitt 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien)</p>					

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es konnte nur die randomisierte, kontrollierte Studie V00400SB201 von Pierre Fabre identifiziert werden, die die in Abschnitt 4.2.2.2 definierten Einschlusskriterien erfüllt.

Bei der Studie V00400SB201 handelt es sich um eine kombinierte Phase II/III-Studie. Daher wurde neben Placebo mit insgesamt 4 Hemangiol[®]-Armen begonnen: 1 mg/kg KG/Tag oder 3 mg/kg KG/Tag für je 3 oder 6 Monate. Nach Durchführung einer Interim-Analyse zu Effektivität und Verträglichkeit bei der Therapie von Kindern mit proliferativem infantilem Hämangiom wurden ausschließlich der Placebo- und der Therapiearm mit 3 mg/kg KG/Tag Hemangiol[®] für 6 Monate weitergeführt. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 24 Wochen, anschließend wurden die Studienteilnehmer weitere 72 Wochen beobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie: Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ und deren Erhebung mittels zentralisierter verblindeter qualitativer Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit der Paediatric Committee (PDCO) der European Medicines Agency und der FDA und EMA festgelegt. Die weiteren qualitativen sekundären Endpunkte „Zeit bis zur vollständigen Rückbildung des Hämangioms“ und „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn“ sowie die quantitativen sekundären Endpunkte „Änderung des maximalen Durchmesser/ der Flächenausdehnung/ der Farbe des Hämangioms“ wurden ebenfalls zentralisiert durch unabhängige verblindete Auswerter erhoben. Zusätzlich erfolgte die Erhebung des primären und auch der sekundären Endpunkte durch den betreuenden Prüfarzt und durch die Eltern der Patienten. Auf die Darstellung dieser Daten wird aber in diesem Dossier verzichtet, da diese Auswertungen ein höheres Verzerrungspotential aufweisen.

Weitere Endpunkte wie „Frühzeitiger Therapieabbruch“, „Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung“, „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ und „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurden zur Beschreibung des Sicherheitsprofils von Hemangiol[®] erhoben.

Die beiden Patientenpopulationen im Placeboarm und Therapiearm mit 3 mg/kg KG/Tag Hemangiol[®] für 6 Monate wiesen bei Studienbeginn eine vergleichbare Verteilung der Lokalisation der Hämangiome auf, zudem war die Geschlechterverteilung und das mittlere Alter - sowie die Altersverteilung - der Patienten in allen Gruppen der Studie V00400SB201 fast gleich.

Von den insgesamt 156 behandelten Patienten in den betrachteten Armen der Studie V00400SB201 wurden 107 Patienten (68,5%) in Westeuropa und in den USA behandelt, 118 Patienten (76%) waren kaukasischer Herkunft. Somit lassen sich die Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen ¹			
V00400SB201	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

¹ Neben dem Facharzt als behandelnde Person war auch das auswertende *Independent Data Monitoring Committee* ausreichend verblindet

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie V00400SB201 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie. Es erfolgte eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung (Verblindung des behandelnden Facharztes und der Prüfer der zentralisierten Auswertung). Da die Studien doppelblind durchgeführt worden sind, ist diesbezüglich keine Verzerrung des Studienergebnisses zu erwarten. Die Patientenpopulationen der verschiedenen Arme waren hinsichtlich wichtiger Faktoren wie Alter, Geschlecht, Vorbehandlung, Lokalisation und die Schwere des Hämangioms vergleichbar. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sodass kein Hinweis auf die potentiell verzerrenden Faktoren vorlag. Damit ist das Verzerrungspotential auf Studienebene für die Studie V00400SB201 als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität								Mortalität	Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse			
	Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ ¹	Zeit bis zur vollständigen/nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms ¹	Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms ¹	Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms ¹	Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms ¹	Änderung der Farbe des Hämangioms ¹	Frühzeitiger Therapieabbruch	Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung ²			Während der Studie verstorbene Patienten	Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
V00400 SB201	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja

¹ Die Bewertung dieser Endpunkte fand zentralisiert durch geschulte verblindete unabhängige Auswerter statt.
² Gründe für den Behandlungsabbruch sind Intoleranz oder Unwirksamkeit, ergänzende Sicherheitsaspekte oder eine elterlichen Entscheidung

Entsprechend der Angaben in Tabelle 4-17 sind die patientenrelevanten Endpunkte Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“, „Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms“, „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms“, „Änderung des maximalen Durchmessers/ der Flächenausdehnung/ der Farbe des Hämangioms“, „Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung“, „Mortalität“ und „unerwünschte Ereignisse“ bei der Auswertung der Ergebnisse aus der randomisierten, kontrollierten Studie V00400SB201 berücksichtigt und jeweils in einem eigenen Kapitel beschrieben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Die verschiedenen Operationalisierungen sind jeweils in einem eigenen Abschnitt beschrieben.

Ausgewertete Patientenpopulationen

Für die Auswertung der Effektivitätseindpunkte, d. h. alle Endpunkte, die der Kategorie Morbidität oder Lebensqualität von Säuglingen zugeordnet sind, wird die ITT-Population für die Auswertung herangezogen. Im Rahmen der Sensitivitäts-Analyse für den primären Endpunkt: Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ wurde zusätzlich eine Auswertung der PP-Population durchgeführt. Für die Auswertung der Verträglichkeitseindpunkte (unerwünschte Ereignisse) wurde die Safety-Population herangezogen. Dabei folgt die Definition der ITT-Population nicht der strengen Definition dieser Population („alle randomisierten Patienten“), sondern es wird eine leicht modifizierte wie folgt definierte ITT-Population herangezogen:

Tabelle 4-18: Definitionen der Studienpopulationen im Studienbericht von V00400SB201

Studie	Population	Definition	Auswertung
V00400 SB201	Randomized Data Set (N=157)	Alle Patienten die durch das IVRS randomisiert wurden	<ul style="list-style-type: none"> • Frühzeitiger Therapieabbruch • Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung
	ITT-Data Set (N=156) (Intention-To-Treat-Data Set)	Definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. ¹	<p>Alle Wirksamkeitsendpunkte und Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24 • Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms • Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms • Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms • Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms • Änderung der Farbe des Hämangioms • Therapieadhärenz
	PP-Data Set (Per-Protocol-Data Set) (N=146)	Definiert als Teilmenge der ITT-Population, die aus allen Patienten besteht, bei denen keine schwerwiegende Abweichung vom Studienprotokoll festgestellt werden konnte.	<p>Wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“
	Safety-Data Set (N=156)	Definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Entspricht für die relevanten Studienarme der ITT-Population.	<p>Mortalität und Verträglichkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der Studie verstorbene Patienten • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

¹ Streng genommen handelt es sich hier um eine modifizierte ITT-Population (mITT), dennoch wird sie im folgenden Dokument durchgängig als ITT Population bezeichnet, da dies der Bezeichnung im Studienbericht entspricht.

Die Konsequenz aus der von der strengen Definition abweichenden Festlegung der ITT-Population ist, dass in der Studie V00400SB201 einer der insgesamt 157 relevanten Patienten nicht in die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte einfließen. Dies wird nicht als ein das Ergebnis verzerrender Faktor gewertet.

4.3.1.3.1 Endpunkt Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.1 Behandlungserfolg, definiert als vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24 – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des [12]
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“

Studie	Operationalisierung
V00400 SB201	<p>Der primäre Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige^a Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ wurde nach zentralisierter Auswertung von Typ 1 erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2) und anhand von Fotografien operationalisiert. Dabei wurden die Aufnahmen vom Hämangiom zu Studienbeginn (baseline) mit den Aufnahmen in Woche 24 von zwei unabhängigen Prüfern verglichen. Die Paare von Fotografien wurden dann dem unabhängigen Prüfer so vorgelegt, dass das baseline-Foto links und das zu dem späteren Zeitpunkt aufgenommene Foto rechts lagen. Der Prüfer hatte lediglich zu beurteilen, ob auf dem rechten Foto (entsprechend den in der Prüferschulung festgelegten Kriterien) eine vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms im Vergleich zu Therapiebeginn (baseline) zu verzeichnen ist.</p> <p>Jeweils zwei Fotografien vom Hämangiom (Ansicht von oben und von der Seite) wurden zu jedem Zeitpunkt nach einem standardisierten Protokoll aufgenommen (Die genaue Beschreibung befindet sich Appendix 16.1.1/ Abschnitt 17.4 des Studienberichts und ist im Modul 5 hinterlegt) Dieses Protokoll umfasste Vorgaben bezüglich der Farbgebung und der Größe der Aufnahme, der Belichtung und des Hintergrunds des aufzunehmenden Objektes, der Position des Patienten sowie des Winkels und des Abstandes zwischen der Kamera und dem Patienten.</p>
<p>^a Nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms lag vor, wenn leichte Formen der Teleangiektasie, Hautrötungen (Erythema), Verdickung oder Schwellung der Haut und/oder leichte Deformationen anatomischer Strukturen am betroffenen Areal vorzufinden waren.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studie V00400SB201 als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung (hier: zentralisierte Auswertung durch unabhängige geschulte Prüfer) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die ITT-Population ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie V00400SB201 als niedrig einzustufen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Responder n (%)	Non-Responder n (%)	RR [95 % KI] p-Wert ^a	OR [95 % KI] p-Wert ^a	RD [95 % KI] p-Wert ^a
V00400					
SB201					
Plazebo (N = 55) ^b	2 (3,6)	53 (96,4)			
Hemangioliol [®] (N = 101) ^{b, c}	61 (60,4)	40 (39,6)	16,61 [4,222; 65,34] p < 0,0001	40,41 [9,319; 175,2] p < 0,0001	0,568 [0,460; 0,675] p < 0,0001
^a H ₀ : RR=1 bzw. H ₀ : OR=1 bzw. H ₀ : RD=0 ^b Dargestellt ist die ITT-Population, Definition siehe Tabelle 4-18 ^c 3 mg/kg KG/Tag Hemangioliol [®] für 6 Monate RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio, RD=Risiko-Differenz (entspricht absoluter Risikoreduktion) Die Auswertung des Endpunktes gemäß dem adaptiven Design der kombinierten Phase II/III-Studie V00400SB201 findet sich in Tabelle 18 des Studienberichtes [21]					

Der Endpunkt der Studie V00400SB201: Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ war der primäre Endpunkt der Studie V00400SB201 und ist in der Tabelle 4-21 für die ITT-Population dargestellt. In der Plazebogruppe zeigten 2 von 55 Patienten nach 6 Monaten eine vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms (Spontanheilung). Nach einer sechsmonatigen Behandlung mit 3mg/kg KG/Tag Hemangioliol[®] erreichten 61 von 101 Patienten die vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms und waren somit geheilt. Das entspricht einer Erfolgsrate von 60,4% im Therapiearm und von 3,6% im Plazeboarm. Somit ist die Erfolgsrate einer Heilung ungefähr 17-mal höher nach der Hemangioliol[®] -Behandlung (RR=16,61; 95% KI: [4,222; 65,34]). Die absolute Risikoreduktion (hier: RD) beträgt 56,8%. Das entsprechende Chancenverhältnis beträgt 40,41 (95% KI: [9,319; 175,2]). Die Überlegenheit der Hemangioliol[®] -Behandlung gegenüber Plazebo ist für den primären Endpunkt mit einem p-Wert von p<0,0001 statistisch hochsignifikant.

Zur Validierung der Ergebnisse wurde auf der Basis des Per-Protocol-Data Sets eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dem Per-Protocol-Data Set zufolge umfasste der Plazeboarm 53 und der Hemangioliol[®]-Arm 93 Patienten, von denen einer (1,9%) im Plazeboarm und 56 (60,2%) im Behandlungsarm den Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ erreichten. Dieses Ergebnis ist wie das auf der Basis der ITT-Population berechnete Ergebnis statistisch hoch signifikant (p<0,0001, siehe Tabelle 19 im Studienbericht) und bestätigt die Robustheit der primären Analyse.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse auf der Basis der ITT-Population berücksichtigt die Studienabbrecher und wurde mithilfe der Daten aus der zentralisierten Auswertung von Typ 2 (Definition: siehe 4.2.5.2.3.2) für den primären Endpunkt der Studie durchgeführt. So wurde bei den Studienabbrechern aus jedem Studienarm, bei denen zu dem letzten dokumentierten Besuch durch die unabhängigen Prüfer der zentralisierten Auswertung keine Verbesserung des Hämangioms festgestellt wurde, in zufälliger Ordnung zu 50% ein Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“, deklariert. Dieser Auswertung zufolge erreichten 15 von 55 Probanden im Placeboarm und 62 von 101 Probanden im Hemangirol[®]-Arm den primären Endpunkt. Die Überlegenheit von Hemangirol[®] ist mit $p < 0,0001$ statistisch hochsignifikant. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der primären Auswertung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Von den insgesamt 156 behandelten Patienten in den betrachteten Armen der Studie V00400SB201 wurden 107 Patienten (68,5%) in Westeuropa und in den USA behandelt, 118 Patienten (76%) waren kaukasischer Herkunft. Die Ergebnisse lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms“

Studie	Operationalisierung
V00400 SB201	<p>Der Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen^a Rückbildung des Hämangioms“ wurde nach zentralisierter Auswertung von Typ 1 erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2) und anhand von Fotografien operationalisiert. Dafür wurden die Aufnahmen vom Hämangiom zu Studienbeginn (baseline) mit den Aufnahmen in Wochen 12 und 24 von zwei unabhängigen Prüfern verglichen. Die Paare von Fotografien wurden dann dem unabhängigen Prüfer so vorgelegt, dass das baseline-Foto links und das zu dem späteren Zeitpunkt aufgenommene Foto rechts lagen. Der Prüfer hatte lediglich zu beurteilen, ob auf dem rechten Foto (entsprechend den in der Prüferschulung festgelegten Kriterien) eine vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms im Vergleich zu Therapiebeginn (baseline) zu verzeichnen ist.</p> <p>Jeweils zwei Fotografien vom Hämangiom (Ansicht von oben und von der Seite) wurden zu jedem Zeitpunkt nach einem standardisierten Protokoll aufgenommen (Die genaue Beschreibung befindet sich Appendix 16.1.1/ Abschnitt 17.4 des Studienberichts und ist im Modul 5 hinterlegt). Dieses Protokoll umfasste Vorgaben bezüglich der Farbgebung und der Größe der Aufnahme, der Belichtung und des Hintergrunds des aufzunehmenden Objektes, der Position des Patienten sowie des Winkels und des Abstandes zwischen der Kamera und dem Patienten.</p>
	<p>^a Nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms lag vor, wenn leichte Formen der Teleangiektasie, Hautrötungen (Erythema), Verdickung oder Schwellung der Haut und/oder leichte Deformationen anatomischer Strukturen am betroffenen Areal vorzufinden waren.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studie V00400SB201 als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung (hier: zentralisierte Auswertung durch unabhängige geschulte Prüfer) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die ITT-Population ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie V00400SB201 als niedrig einzustufen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Tag 0 N / n (KM rate)	Woche 12 N / n (KM rate)	Woche 24 N / n (KM rate)	p-Wert ^a
V00400					
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	55 / 0 (0,0)	24 / 2 (8,3)	17 / 2 (8,3)	
	Hemangirol® (N = 101) ^{b, c}	101 / 0 (0,0)	97 / 40 (41,2)	46 / 60 (66,8)	p < 0,0001
^a H0: Kein Unterschied zwischen den Überlebenskurven nach Kaplan Meier der beiden Behandlungsgruppen (d.h. die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses (=Event) ist zu jedem gewählten Zeitpunkt in den beiden Behandlungsgruppen die Gleiche. ^b Dargestellt ist die ITT-Population, Definition siehe Tabelle 4-18 ^c 3 mg/kg KG/Tag Hemangirol® für 6 Monate N=Anzahl der Patienten mit Risiko, n = kumulierte Anzahl der Ereignisse, KM rate = Kaplan-Meier-Rate					

Wie aus der Tabelle 4-24 ersichtlich, betrug die Kaplan-Meier-Rate für „vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms“ 41,2% im Hemangirol®- Arm (3 mg/kg KG/Tag Hemangirol® für 6 Monate) und 8,3% im Plazeboarm in Woche 12. In Woche 24 änderte sich diese Rate nicht im Plazeboarm (8,3%), stieg jedoch im Hemangirol®- Arm auf 66,8% an. Die Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-3) unterscheiden sich signifikant (p<0,0001).

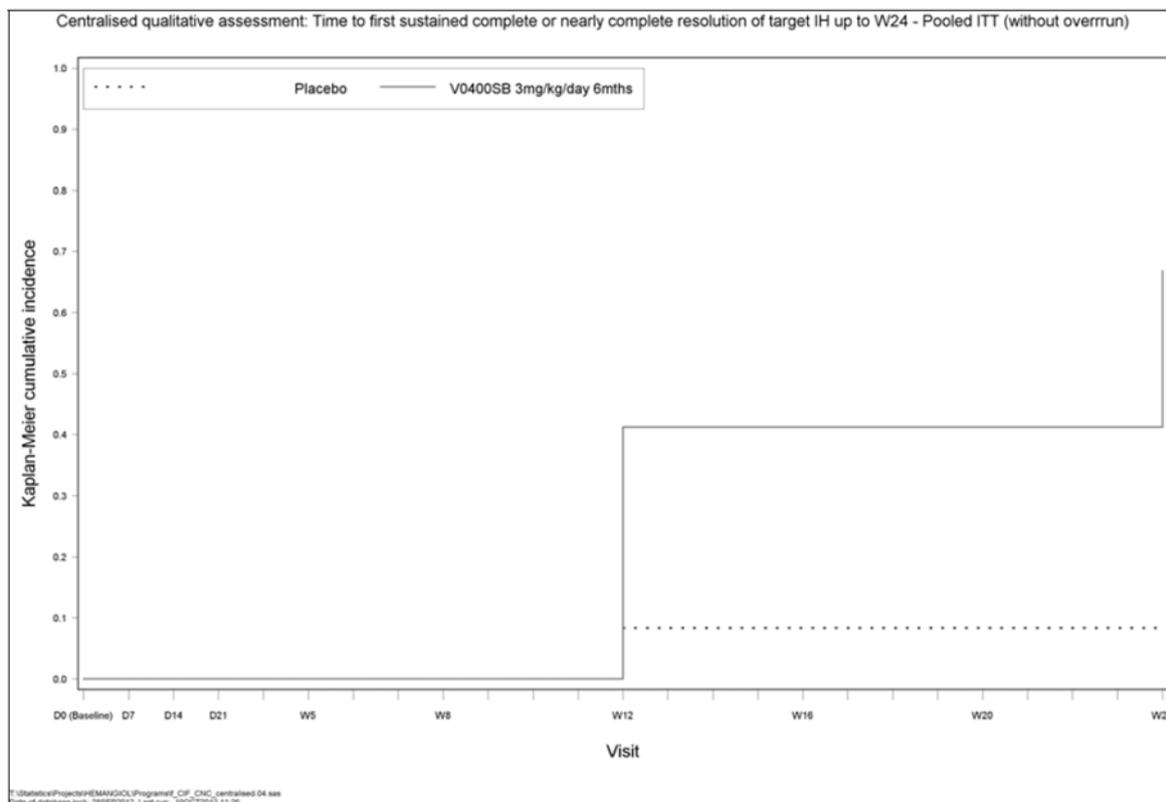


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms. Daten wurden nur in den Zeitpunkten Woche 12 und Woche 24 erhoben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Von den insgesamt 156 behandelten Patienten in den betrachteten Armen der Studie SB201 wurden 107 Patienten (68,5%) in Westeuropa und in den USA behandelt, 118 Patienten (76%) waren kaukasischer Herkunft. Die Ergebnisse lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms“

Studie	Operationalisierung
V00400 SB201	<p>Der Endpunkt „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn“ wurde nach zentralisierter Auswertung von Typ 2 erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2) und anhand von Fotografien operationalisiert. Pro Patient wurden die Aufnahmen von Hämangiom zu Beginn der Therapie (<i>baseline</i>) und in Wochen 5, 8, 12, 16, 20 mit den Aufnahmen von Hämangiom in Wochen 5, 8, 12, 16, 20 und 24 zufällig gepaart. Die Paare von Fotografien wurden dann dem unabhängigen Prüfer in randomisierter Ordnung vorgelegt. Somit bildete die Aufnahme, welche links lag, nicht zwingend einen früheren Zeitpunkt ab. Der Prüfer hatte anzugeben, ob das auf dem rechten Foto abgebildete Hämangiom sich in einem besseren (<i>improvement</i>), unveränderten (<i>stabilization</i>) oder einem schlechteren (<i>worsening</i>) Zustand befindet.</p> <p>Jeweils zwei Fotografien vom Hämangiom (Ansicht von oben und Ansicht von der Seite) wurden zu jedem Zeitpunkt nach einem standardisierten Protokoll aufgenommen (Die genaue Beschreibung befindet sich Appendix 16.1.1/ Abschnitt 17.4 des Studienberichts und ist im Modul 5 hinterlegt). Das Protokoll umfasste Angaben bezüglich der Farbgebung und der Größe der Aufnahme, der Belichtung und des Hintergrunds des aufzunehmenden Objektes, der Position des Patienten sowie des Winkels und des Abstandes zwischen der Kamera und dem Patienten.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studie V00400SB201 als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung (hier: zentralisierte Auswertung durch unabhängige geschulte Prüfer) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die ITT-Population ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das

Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie V00400SB201 als niedrig einzustufen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tag 0	Woche						p-Wert ^a
		5	8	12	16	20	24	
	N / n (KM rate)	N n (KM rate)	N n (KM rate)	N n (KM rate)	N n (KM rate)	N n (KM rate)	N n (KM rate)	
V00								
400	Plazebo	55 / 0	37 / 2	26 / 3	21 / 3	19 / 3	17 / 3	16 / 3
SB201	(N = 55) ^b	(0,0)	(5,4)	(9,0)	(9,0)	(9,0)	(9,0)	(9,0)
	Hemangiol [®]	101 / 0	99 / 72	26 / 73	25 / 74	22 / 75	16 / 76	11 / 77
	(N = 101) ^{b, c}	(0,0)	(72,7)	(73,8)	(74,8)	(76,0)	(77,5)	(79,5)
								p < 0,0001

^a H₀: Kein Unterschied zwischen den Überlebenskurven nach Kaplan Meier der beiden Behandlungsgruppen (d.h. die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses (=Event) ist zu jedem gewählten Zeitpunkt in den beiden Behandlungsgruppen die Gleiche.

^b Dargestellt ist die ITT-Population, Definition siehe Tabelle 4-18

^c 3 mg/kg KG/Tag Hemangiol[®] für 6 Monate

N=Anzahl der Patienten mit Risiko, n = kumulierte Anzahl der Ereignisse, KM rate = Kaplan-Meier-Rate

Der Tabelle 4-27 ist zu entnehmen, dass die Rückbildung der Hämangiome bei der Mehrzahl der Patienten, die mit Hemangiol[®] (3 mg/kg KG/Tag) behandelt wurden, bereits sehr früh initiiert wurde. Schon in Woche 5 zeigten 72,7% der Patienten im Therapiearm einen Rückbildungsbeginn des Hämangioms. Bis zur Woche 24 stieg diese Anzahl auf 79,5% an. Im Plazeboarm zeigten nur 5,4% der Patienten einen Rückbildungsbeginn des Hämangioms in Woche 5. Ab Woche 8 konnte bei einem weiteren Patienten ein Rückbildungsbeginn des Hämangioms festgestellt werden, was insgesamt 9% der Patienten im Plazeboarm entspricht. Diese Anzahl blieb bis zur Woche 24 unverändert. Die Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-4) des Plazebo- und des Therapiearms unterscheiden sich signifikant (p<0,0001).

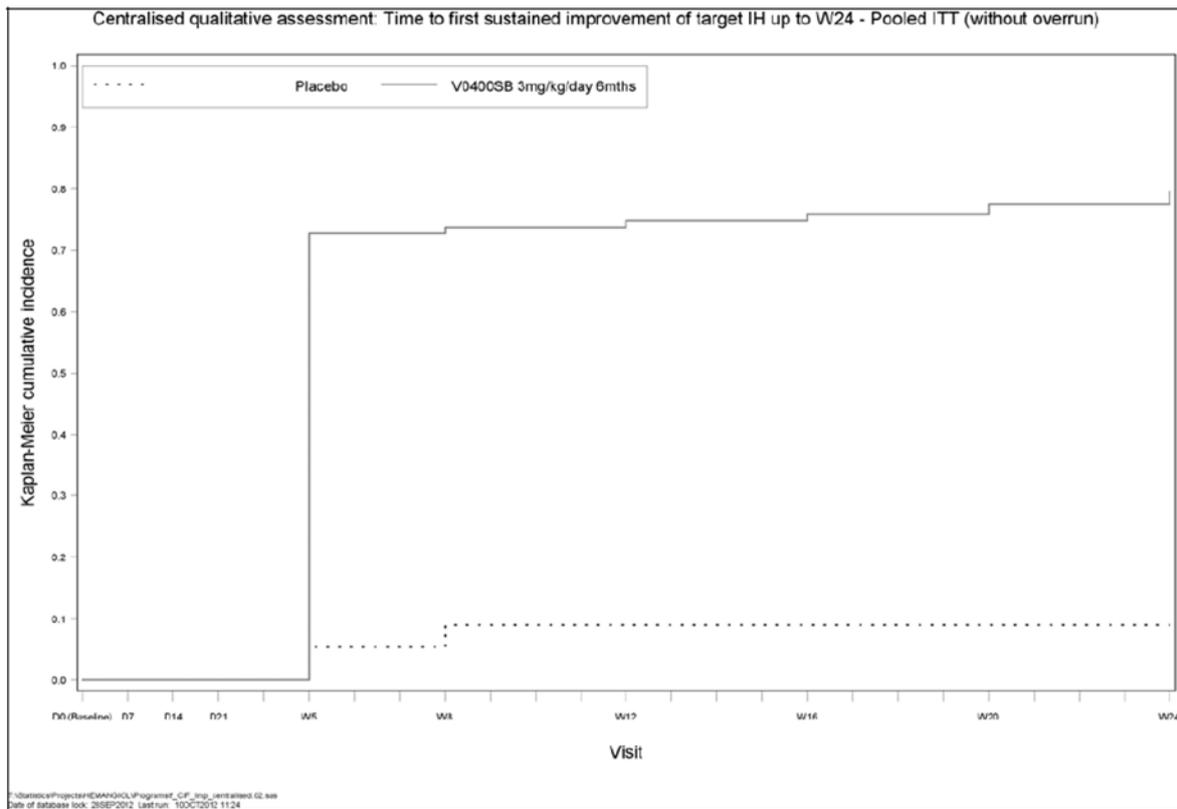


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms. Daten wurden in den Zeitpunkten Woche 5, 8, 12, 16, 20 und Woche 24 erhoben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Von den insgesamt 156 behandelten Patienten in den betrachteten Armen der Studie V00400SB201 wurden 107 Patienten (68,5%) in Westeuropa und in den USA behandelt, 118 Patienten (76%) waren kaukasischer Herkunft. Die Ergebnisse lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.3.1.4 Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes „Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms“

Studie	Operationalisierung
V00400 SB201	Die Feststellung einer Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms erfolgt in Woche 24 im Verhältnis zum zu Studienbeginn ermittelten Basiswert (<i>Change from baseline</i>) anhand von kalibrierten Fotografien, welche nach einem detaillierten Protokoll aufgenommen wurden [16]. Dieses umfasste Angaben bezüglich der Farbgebung und der Größe der Aufnahme, der Belichtung und des Hintergrunds des aufzunehmenden Objektes, der Position des Patienten sowie des Winkels und des Abstandes zwischen der Kamera und dem Patienten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studie V00400SB201 als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung (hier: zentralisierte Auswertung durch unabhängige geschulte Prüfer) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die ITT-Population ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie V00400SB201 als niedrig einzustufen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Basiswert		Woche 24		Änderung zum Basiswert	
	n/n.a.	Mittelwert (cm) (SD)	n/n.a.	Mittelwert (cm) (SD)	Mittelwert (cm) (SD)	Mittelwert- Differenz (cm) [95 % KI] p-Wert ^a
V00						
400	Plazebo	24 / 31	2,388	19 / 36	2,395	-0,028
SB201	(N = 55) ^b		(1,088)		(1,071)	(0,743)
	Hemangiolo [®]	99 / 2	2,414	88 / 13	2,264	-0,179
	(N = 101) ^{b, c}		(1,221)		(1,396)	(0,731)
						-0,151 [-0,518; 0,216] p = 0,4204

^a H₀: MD = 0 (MD=Mittelwertdifferenz)
^b Dargestellt ist die ITT-Population, Definition siehe Tabelle 4-18
^c 3 mg/kg KG/Tag Hemangiolo[®] für 6 Monate
n.a = Nicht ausgewertet; SD = Standardabweichung
Die Auswertung des Endpunktes gemäß dem adaptiven Design der kombinierten Phase II/III-Studie V00400SB201 findet sich in Tabelle 112 des Studienberichtes [21]

Während der Studie V00400SB201 reduzierte sich der Durchmesser des Hämangioms bis Woche 24 in beiden Gruppen (Hemangiolo[®] und Plazebo) mit einer stärkeren mittleren Reduktion in der Hemangiolo[®]-Gruppe (0,18 cm, SD = 0,73) als im Plazebo-Arm (0,03 cm, SD = 0,74), der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant (p=0,4204). Dieses Ergebnis lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass die Hämangiome keine perfekte Kreisform aufweisen. Während des Heilungsprozesses schrumpfen sie an den Rändern ein. So verringert sich die Fläche signifikant ohne dass sich der maximale Durchmesser deutlich verändert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Von den insgesamt 156 behandelten Patienten in den betrachteten Armen der Studie V00400SB201 wurden 107 Patienten (68,5%) in Westeuropa und in den USA behandelt, 118 Patienten (76%) waren kaukasischer Herkunft. Die Ergebnisse lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.3.1.5 Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine

Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunktes „Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms“

Studie	Operationalisierung
V00400 SB201	Die Feststellung einer Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms erfolgt in Woche 24 im Verhältnis zum zu Studienbeginn ermittelten Basiswert (<i>Change from baseline</i>) anhand von kalibrierten Fotografien, welche nach einem detaillierten Protokoll aufgenommen wurden [16]. Dieses umfasste Angaben bezüglich der Farbgebung und der Größe der Aufnahme, der Belichtung und des Hintergrunds des aufzunehmenden Objektes, der Position des Patienten sowie des Winkels und des Abstandes zwischen der Kamera und dem Patienten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studie V00400SB201 als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung (hier: zentralisierte Auswertung durch unabhängige geschulte Prüfer) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die ITT-Population ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das

Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie V00400SB201 als niedrig einzustufen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Basiswert		Woche 24		Änderung zum Basiswert	
	n/n.a.	Mittelwert (cm ²) (SD)	n/n.a.	Mittelwert (cm ²) (SD)	Mittelwert (cm ²) (SD)	Mittelwert-Differenz (cm ²) [95 % KI] p-Wert ^a
V00						
400						
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	24 / 31 3,216 (2,558)	19 / 36	3,705 (3,140)	0,464 (1,804)	
	Hemangirol [®] (N = 101) ^{b, c}	99 / 2 4,614 (4,881)	88 / 13	3,500 (4,154)	-1,207 (2,439)	-1,671 [-2,629; -0,713] p = 0,0006
^a H ₀ : MD = 0 (MD=Mittelwertdifferenz) ^b Dargestellt ist die ITT-Population, Definition siehe Tabelle 4-18 ^c 3 mg/kg KG/Tag Hemangirol [®] für 6 Monate n.a = Nicht ausgewertet; SD = Standardabweichung Die Auswertung des Endpunktes gemäß dem adaptiven Design der kombinierten Phase II/III-Studie V00400SB201 findet sich in Tabelle 110 des Studienberichtes [21]						

Während der Studie V00400SB201 konnte bis Woche 24 ein signifikanter Unterschied (p=0,0006) bezüglich der Flächenausdehnung des Hämangioms zwischen der Hemangirol[®]- und der Plazebo-Gruppe beobachtet werden. Während in der Hemangirol[®]-Gruppe bis Woche 24 eine Reduzierung der Flächenausdehnung des Hämangioms (1,21 cm², SD = 2,44) stattfand, nahm die Flächenausdehnung des Hämangioms im Plazebo-Arm um 0,46 cm² (SD = 1,80) zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Von den insgesamt 156 behandelten Patienten in den betrachteten Armen der Studie V00400SB201 wurden 107 Patienten (68,5%) in Westeuropa und in den USA behandelt, 118 Patienten (76%) waren kaukasischer Herkunft. Die Ergebnisse lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.3.1.6 Änderung der Farbe des Hämangioms – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die

Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes „Änderung der Farbe des Hämangioms“

Studie	Operationalisierung
V0400 SB201	Die Feststellung einer Änderung der Farbe des Hämangioms erfolgt in Woche 24 im Verhältnis zum zu Studienbeginn ermittelten Basiswert (<i>Change from baseline</i>) anhand von kalibrierten Fotografien, welche nach einem detaillierten Protokoll aufgenommen wurden [16]. Dieses umfasste Angaben bezüglich der Farbgebung und der Größe der Aufnahme, der Belichtung und des Hintergrunds des aufzunehmenden Objektes, der Position des Patienten sowie des Winkels und des Abstandes zwischen der Kamera und dem Patienten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung der Farbe des Hämangioms“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studie V00400SB201 als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung (hier: zentralisierte Auswertung durch unabhängige geschulte Prüfer) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die ITT-Population ausgewertet. Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie V00400SB201 als niedrig einzustufen ist werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der Farbe des Hämangioms“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der Farbe des Hämangioms“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Basiswert		Woche 24		Änderung zum Basiswert	
	n/n.a.	Mittelwert (dE*2000) (SD)	n/n.a.	Mittelwert (dE*2000) (SD)	Mittelwert (dE*2000) (SD)	Mittelwert-Differenz (dE*2000) [95 % KI] p-Wert ^a
V00						
400						
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	24 / 31 18,90 (6,715)	19 / 36	17,93 (6,813)	-0,054 (4,824)	
	Hemangiolo [®] (N = 101) ^{b, c}	99 / 2 19,34 (7,875)	88 / 13	12,15 (6,304)	-7,369 (7,430)	-7,315 [-9,982; -4,648] p < 0,0001
^a H ₀ : MD = 0 (MD=Mittelwertdifferenz) ^b Dargestellt ist die ITT-Population, Definition siehe Tabelle 4-18 ^c 3 mg/kg KG/Tag Hemangiolo [®] für 6 Monate n.a = Nicht ausgewertet; SD = Standardabweichung Die Auswertung des Endpunktes gemäß dem adaptiven Design der kombinierten Phase II/III-Studie V00400SB201 findet sich in Tabelle 114 des Studienberichtes [21]						

In der Studie V00400SB201 konnte bis Woche 24 ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) bezüglich der Farbveränderung des Hämangioms zwischen der Hemangiolo[®]- und der Plazebo-Gruppe beobachtet werden. Während in der Hemangiolo[®]-Gruppe bis Woche 24 im Mittel eine Reduzierung der Farbintensität des Hämangioms um 7,4 Einheiten (SD = 7,4) stattfand, konnte nur eine geringe Abnahme der Farbintensität (0,05 Einheiten, SD = 4,8) in der Plazebo-Gruppe festgestellt werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Von den insgesamt 156 behandelten Patienten in den betrachteten Armen der Studie V00400SB201 wurden 107 Patienten (68,5%) in Westeuropa und in den USA behandelt, 118 Patienten (76%) waren kaukasischer Herkunft. Die Ergebnisse lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.3.1.7 Frühzeitiger Therapieabbruch - RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen

wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes „Frühzeitiger Therapieabbruch“

Studie	Operationalisierung
V00400 SB201	Frühzeitiger Therapieabbruch wurde als Abbruch der Therapie (Plazebo oder Hemangiol®) vor Woche 24 definiert und wurde in Wochen 1, 2, 3, 5, 8, 12, 16 und 20 erhoben. Die Therapie konnte aufgrund der elterlichen oder der Entscheidung des Prüfarztes mit Angabe von Gründen frühzeitig abgebrochen werden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Frühzeitiger Therapieabbruch“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studie V00400SB201 als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung (hier: zentralisierte Auswertung durch unabhängige geschulte Prüfer) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für das Randomized Data Set ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor. Auch sonstige das

Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie V00400SB201 als niedrig einzustufen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Frühzeitiger Therapieabbruch“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „frühzeitiger Therapieabbruch“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nicht Abbrecher n (%)	Abbrecher n (%)	RR [95 % KI] p-Wert ^a	OR [95 % KI] p-Wert ^a	RD [95 % KI] p-Wert ^a
Woche 5^d					
V00400					
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	28 (50,9)	27 (49,1)		
	Hemangirol [®] (N = 102) ^{b, c}	99 (97,1)	3 (2,9)	0,06 [0,02; 0,19] p < 0,0001	0,03 [0,01; 0,11] p < 0,0001
					-0,46 [-0,597; -0,33] p < 0,0001
Woche 8					
V00400					
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	24 (43,6)	31 (56,4)		
	Hemangirol [®] (N = 102) ^{b, c}	99 (97,1)	3 (2,9)	0,052 [0,02; 0,16] p < 0,0001	0,02 [0,01; 0,08] p < 0,0001
					-0,53 [-0,67; -0,399] p < 0,0001
Woche 12					
V00400					
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	22 (40,0)	33 (60,0)		
	Hemangirol [®] (N = 102) ^{b, c}	97 (95,1)	5 (4,9)	0,08 [0,03; 0,197] p < 0,0001	0,03 [0,01; 0,098] p < 0,0001
					-0,551 [-0,69; -0,41] p < 0,0001
Woche 16					
V00400					
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	20 (36,4)	35 (63,6)		
	Hemangirol [®] (N = 102) ^{b, c}	94 (92,2)	8 (7,8)	0,12 [0,06; 0,25] p < 0,0001	0,05 [0,02; 0,12] p < 0,0001
					-0,56 [-0,695; -0,42] p < 0,0001

Woche 20						
V00400						
SB201						
Plazebo (N = 55) ^b	19 (34,5)	36 (65,5)				
Hemangirol [®] (N = 102) ^{b, c}	90 (88,2)	12 (11,8)	0,180 [0,102; 0,316] p < 0,0001	0,070 [0,031; 0,160] p < 0,0001	-0,537 [-0,677; - 0,397] p < 0,0001	
a: H ₀ : RR=1 bzw. H ₀ : OR=1 bzw H ₀ : RD=0						
b: Dargestellt ist das Randomized Data Set, Definition siehe Tabelle 4-18						
c: 3 mg/kg KG/Tag Hemangirol [®] für 6 Monate						
RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio, RD=Risiko-Differenz (entspricht absoluter Risikoreduktion)						
d: Die Ergebnisse sind kumulativ dargestellt. Die Anzahl der Abbrecher in Woche 5 schließt die Abbrecher in Wochen 1, 2 und 3 mit ein.						

Auffällig ist die hohe Anzahl der frühzeitigen Therapieabbrüche im Plazebo-Arm. Bis zur Woche 5 haben im Plazebo-Arm bereits 27 der 55 Patienten (49,1%) die Behandlung abgebrochen, im Hemangirol[®]-Arm gab es bis zu diesem Zeitpunkt nur 3 Abbrecher (2,9%). Bis zur Woche 20 haben insgesamt 36 Patienten im Plazebo-Arm (65,5%) und 12 Patienten im Hemangirol[®]-Arm (11,8%) die Behandlung frühzeitig abgebrochen. Das relative Risiko beträgt 0,18 und ist statistisch hoch signifikant.

Die 2 zusätzlichen Probanden, die im Hemangirol[®]-Arm die Behandlung zwischen Woche 20 und Woche 24 frühzeitig beendeten, werden im Studienprotokoll als „non-completer“ bezeichnet und sind unter den Abbrechern nicht aufgeführt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Von den insgesamt 156 behandelten Patienten in den betrachteten Armen der Studie V00400SB201 wurden 107 Patienten (68,5%) in Westeuropa und in den USA behandelt, 118 Patienten (76%) waren kaukasischer Herkunft. Die Ergebnisse lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.3.1.8 Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunktes „Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung“

Studie	Operationalisierung
V00400SB201	<p>Die Gründe für den frühzeitigen Therapieabbruch wurden zusammen mit den frühzeitigen Abbrüchen dokumentiert. Die möglichen Gründe für den frühzeitigen Abbruch der Behandlung waren, zum Beispiel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühzeitige Unwirksamkeit der Behandlung (vor Woche 24) nach Beurteilung des Arztes, besonders wenn sich das Hämangiom im Vergleich zum vorherigen Besuch verschlechterte oder keine Verbesserung des Hämangioms bis Woche 5 beobachtet wurde. - Unverträglichkeit der Behandlung (z.B. schwere Hypoglykämie, klinisch relevant niedriger Blutdruck, klinisch relevant niedrige Herzfrequenz, schwere Bronchiospasmen) - Sicherheitsgründe, die nach Beurteilung des Prüfarztes nicht mit der protokollierten Therapie assoziiert sind - Elterliche Entscheidung

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studie V00400SB201 als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung (hier: zentralisierte Auswertung durch unabhängige geschulte Prüfer) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für das Randomized Data Set ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie V00400SB201 als niedrig einzustufen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Abbrecher n (%)	RR [95 % KI] p-Wert ^a	OR [95 % KI] p-Wert ^a	RD [95 % KI] p-Wert ^a
Unwirksamkeit der Behandlung				
V00400				
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	32 (58,2)		
	Hemangiol [®] (N = 102) ^{b, c}	9 (8,8) 0,152 [0,078; 0,294] p < 0,0001	0,070 [0,029; 0,166] p < 0,0001	-0,494 [-0,635; -0,352] p < 0,0001
Sicherheitsgründe, die nicht mit der protokollierten Therapie assoziiert sind				
V00400				
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	2 (3,6)		
	Hemangiol [®] (N = 102) ^{b, c}	1 (1,0) 0,270 [0,025; 2,907] p = 0,28	0,262 [0,023; 2,961] p = 0,2792	-0,027 [-0,080; 0,026] p = 0,3264
Elterliche Entscheidung				
V00400				
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	7 (12,7)		
	Hemangiol [®] (N = 102) ^{b, c}	4 (3,9) 0,308 [0,094; 1,007] p = 0,0513	0,280 [0,078; 1,003] p = 0,0505	-0,088 [-0,184; 0,008] p = 0,0716
Unverträglichkeit der Behandlung				
V00400				
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	0 (0)		
	Hemangiol [®] (N = 102) ^{b, c}	0 (0)		
^a H ₀ : RR=1 bzw. H ₀ : OR=1 bzw. H ₀ : RD=0				
^b Dargestellt ist das Randomized Data Set, Definition siehe Tabelle 4-18				

^c 3 mg/kg KG/Tag Hemangiol[®] für 6 Monate

RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio, RD=Risiko-Differenz (entspricht absoluter Risikoreduktion)

Es gab verschiedene Gründe, die zu einem Therapieabbruch führten. Die Daten zeigen, dass ein Großteil der Patienten (58,2%) im Placebo-Arm die Behandlung wegen Unwirksamkeit der Behandlung abgebrochen hat, im Hemangiol[®]-Arm dagegen nur 8,8%. Das passt gut zu der im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 gezeigten Heilungsrate von Hemangiol[®]. Wegen Sicherheitsgründen brachen nur sehr wenige Patienten die Behandlung ab, diese Sicherheitsgründe waren nicht mit der Therapie assoziiert. Bei keinem der in der Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten bezüglich der Therapie abgebrochen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Von den insgesamt 156 behandelten Patienten in den betrachteten Armen der Studie V00400SB201 wurden 107 Patienten (68,5%) in Westeuropa und in den USA behandelt, 118 Patienten (76%) waren kaukasischer Herkunft. Die Ergebnisse lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Therapieadhärenz – RCT

Nicht als eigenständiger Endpunkt, sondern lediglich ergänzend zu der Darstellung der Therapieabbrüche für die Studie V00400SB201 wird an dieser Stelle auch die „Therapieadhärenz“ beschrieben, da diese zusätzlich Aussagen für die Betrachtung liefert. Da die Behandlung der Kleinkinder durch ihre Eltern erfolgte, handelt es sich bei der Therapieadhärenz streng genommen um die Therapieadhärenz der Letzteren.

Die Therapieadhärenz der Studienteilnehmer konnte neben den Angaben des Prüfarztes (Anzahl der verpassten Behandlungstage zu jedem Besuch aus Befragung der Eltern) anhand des Gewichtes der Flasche mit dem zu verabreichenden Arzneimittel bestimmt werden.

Tabelle 4-43: Operationalisierung der „Therapieadhärenz“

Studie	Operationalisierung
V00400SB201 Erhebung durch den Arzt	Zu jedem Besuchszeitpunkt beurteilte der Prüfarzt die Therapieadhärenz der Patienten anhand der Angaben der Eltern. Dabei konnte die Therapieadhärenz als „schlecht“ (1 Punkt), „mittelmäßig“ (2 Punkte) oder „gut“ (3 Punkte) oder „keine Angabe“ bewertet werden, bezogen auf die verpassten/fehlenden Behandlungstage. Zu jedem Zeitpunkt war die Anzahl der verpassten Behandlungstage für die „gute“, „mittelmäßige“ oder „schlechte“ Therapieadhärenz genau definiert. Exemplarisch für Wochen 12-24: „gute“ Therapieadhärenz wurde erreicht, wenn weniger als 6 Behandlungstage ausgesetzt wurden, „mittlere“ Therapieadhärenz bei 6 bis 10 verpassten Behandlungstagen und „schlechte“ Therapieadhärenz, wenn mehr als 11 Behandlungstage verpasst wurden.
V00400SB201 Berechnung anhand des Flaschengewichtes	<p>Therapieadhärenz (in %) wurde anhand des Flaschengewichtes mit dem zu verabreichenden Arzneimittel kalkuliert. Dabei wurde jede Flasche vor der Ausgabe an den Patienten und bei jedem Besuch im Prüfzentrum gewogen, um das Gewicht des tatsächlich verbrauchten Arzneimittels zu bestimmen. Die Therapieadhärenz ergibt sich dann wie folgt:</p> $\frac{\text{Arzneimittelgewicht (tatsächlich)}}{\text{Arzneimittelgewicht (theoretisch)}} \times 100$ <p>Für die deskriptive Darstellung der Therapieadhärenz, wurde diese in Kategorien: [< 60%, 60%-80%, 80%-105%, >105%</p> <p>Dabei entsprechen 100% Therapieadhärenz einer Gabe von 0,8 ml/kg KG/Tag des Prüfpräparats im gesamten Behandlungszeitraum.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials der „Therapieadhärenz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/Erhebung	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB201 Evaluierung durch den Arzt nach Angaben der Eltern	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
V00400SB201 Kalkulation über Flaschengewicht des zu verabreichenden Arzneimittels	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Angaben zur Therapieadhärenz wurden auf zwei Weisen in der Studie V00400SB201 erhoben. Das Verzerrungspotential der Therapieadhärenz auf Studienebene wird für beide Erhebungsarten als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung durch die Eltern der Patienten und die Berichterstattung durch den Prüfarzt ausreichend verblindet. Auch die Endpunkterhebung über die Kalkulation des Flaschengewichtes erfolgte verblindet durch das Studienpersonal.

Der Endpunkt wurde wie geplant für die Safety-Population ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie V00400SB201 als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für die „Therapieadhärenz“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die „Therapieadhärenz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten in der Kategorie ^c n (%)
Über Flaschengewicht kalkuliert (< 60%)	
V00400	
SB201	
Plazebo (N = 53) ^a	0 (0) ^d
Hemangiol® (N = 94) ^{a, b}	2 (2,1)
Über Flaschengewicht kalkuliert (60% - 80%)	
V00400	
SB201	
Plazebo (N = 53) ^a	3 (5,7)
Hemangiol® (N = 94) ^{a, b}	6 (6,4)
Über Flaschengewicht kalkuliert (80% - 105%)	
V00400	
SB201	
Plazebo (N = 53) ^a	34 (64,2)
Hemangiol® (N = 94) ^{a, b}	68 (72,3)
Über Flaschengewicht kalkuliert (> 105%)	
V00400	
SB201	
Plazebo (N = 53) ^a	16 (30,2)
Hemangiol® (N = 94) ^{a, b}	18 (19,1)
Evaluierung durch den Facharzt (gute Therapieadhärenz)	
V00400	
SB201	
Plazebo (N = 55) ^a	52 (94,5)

	Hemangiol® (N = 101) ^{a, b}	98 (97,0)
Evaluierung durch den Facharzt (mittlere Therapieadhärenz)		
<u>V00400</u>		
<u>SB201</u>	Plazebo (N = 55) ^a	3 (5,5)
	Hemangiol® (N = 101) ^{a, b}	3 (3,0)
<p>a Dargestellt ist das Safety Data Set, Definition siehe Tabelle 4-18</p> <p>b 3 mg/kg KG/Tag Hemangiol® für 6 Monate</p> <p>c Dargestellt ist die Therapieadhärenz für die gesamte Studiendauer</p> <p>d Ist N=0 (Anzahl der Patienten), so wird dieses um +0,5 für die Ereignisse sowohl im Hemangiol®, als auch im Plazebo-Arm korrigiert.</p>		

Vergleicht man die über das Flaschengewicht kalkulierte Therapieadhärenz in beiden Studienarmen, so fällt auf, dass die Therapieadhärenz im Hemangiol®-Arm nahezu gleich der Therapieadhärenz im Plazeboarm ist. So wurde für 64,2% der Patienten unter Plazebo und für 72,3% der Patienten unter Hemangiol® eine Therapieadhärenz von 80%-105% anhand des Flaschengewichts kalkuliert.

Auch die Angaben des Prüfarztes sind für die beiden Studienarme sehr ähnlich. Laut der Beurteilung des Arztes wiesen 94,5% der mit Plazebo behandelten und 97% der mit Hemangiol® behandelten Patienten eine gute Therapieadhärenz auf.

Die Angaben zur Therapieadhärenz beziehen sich auf den Zeitraum der Studienteilnahme. Die hohe Anzahl an Therapieabbrüchen (Tabelle 4-39 und Tabelle 4-42) im Plazeboarm sollte bei der Betrachtung der Therapieadhärenz berücksichtigt werden. Die gute Therapieadhärenz und die kleine Anzahl der Behandlungsabbrüche im Hemangiol®-Arm unterstreicht die Wirksamkeit der Behandlung.

Als sonstiges Aspekt ist hier anzumerken, dass bei der Betrachtung der Therapieadhärenz die Anzahl der Therapieabbrecher berücksichtigt werden soll. Dargestellt in der Tabelle 4-45 ist die absolute Therapieadhärenz für die gesamte Studiendauer bis zu dem Zeitpunkt des Behandlungsabbruches oder des geplanten Behandlungsendes.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Von den insgesamt 156 behandelten Patienten in den betrachteten Armen der Studie V00400SB201 wurden 107 Patienten (68,5%) in Westeuropa und in den USA behandelt, 118 Patienten (76%) waren kaukasischer Herkunft. Die Ergebnisse lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.3.2 Endpunkt Mortalität – RCT

4.3.1.3.2.1 Während der Studie verstorbene Patienten

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht

durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunktes „Während der Studie verstorbene Patienten“

Studie	Operationalisierung
V00400SB201	Die Mortalität in der Studie V00400SB201 wurde im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschter Ereignisse erhoben (siehe Definition SAE in Tabelle 4-49 und als Anzahl der während der Studie verstorbenen Patienten operationalisiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Während der Studie verstorbene Patienten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Während der Studie verstorbene Patienten“ wird für die Studie V00400SB201 als niedrig eingestuft. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie war die Endpunkterhebung entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für das *Safety-Data-Set* ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des

Endpunkts liegen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie V00400SB201 als niedrig einzustufen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Während der Studie verstorbene Patienten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Während der Studie verstorbene Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anzahl der während der Studie verstorbenen Patienten
V00400SB201	0

Während der Studie V00400SB201 sind keine Todesfälle aufgetreten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Von den insgesamt 156 behandelten Patienten in den betrachteten Armen der Studie V00400SB201 wurden 107 Patienten (68,5%) in Westeuropa und in den USA behandelt, 118 Patienten (76%) waren kaukasischer Herkunft. Die Ergebnisse lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.3.3 Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten AEs, SAEs, Behandlungsabbrüche) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (AEs, SAEs, Behandlungsabbrüche, AESIs)“

Studie	Operationalisierung
V00400SB201 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (AEs)	<p>Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wurde als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während des Studienzeitraums^a operationalisiert.</p> <p>Als unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten definiert, wobei dieses nicht zwingend durch die Behandlung verursacht worden sein muss.</p> <p>Eine Verschlimmerung des Hämangioms wurde nicht als ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert, es sei denn, das Hämangioma war lebens- oder funktionsbedrohend.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse wurden bei jedem Besuch des Prüfzentrums (Tag 0, Tag 7, Tag 14, Tag 21, Woche 5, Woche 12, Woche 16, Woche 20 und Woche 24) für den Zeitraum seit dem letzten Besuch erhoben. Die Dokumentation erfolgte anhand der nicht suggestiven Befragung der Eltern der Patienten durch den Arzt und/oder anhand der Angaben des Prüfarztes.</p> <p>Folgende Angaben zu den unerwünschten Ereignissen mussten erhoben werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung (Symptomatik, Anzeichen, Diagnose) • Schweregrad (leicht/mäßig/schwer) • Zeitpunkt (Datum, Uhrzeit) des Auftretens und die Dauer • Ausgang/Folgen und unternommene Maßnahmen (z.B. keine/Änderung der Dosierung/Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung) • Zusammenhang mit der Behandlung (aus der Sicht des Arztes: vermutet/nicht vermutet/ Angaben unzureichend) • Einstufung als schwerwiegendes Ereignis: ja/nein
V00400SB201 Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAEs)	<p>Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurde als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis während des Studienzeitraums^a operationalisiert.</p> <p>Als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes Ereignis definiert, welches</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führt • lebensbedrohend ist • zu einer dauerhaften Behinderung oder Invalidität führt • eine Hospitalisierung des Patienten (oder eine Verlängerung dieser) erforderlich macht^b • zu Geburtsfehlern führen (hier nicht zutreffend) <p>Weitere unerwünschte Ereignisse (wie Krebs, abweichende Laborwerte) werden wie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gehandhabt, wenn der Schweregrad vom Prüfarzt so eingestuft wird.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig davon, ob durch die Behandlung verursacht oder nicht, mussten innerhalb von 24 Stunden an Pierre Fabre berichtet werden. Die Dokumentation gleicht der der unerwünschten Ereignisse (AEs)</p>
V00400SB201 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	<p>Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, wurde als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zum Behandlungsabbruch führte, während des Behandlungszeitraums^c operationalisiert.</p>
V00400SB201 Unerwünschte Ereignisse von besonderem	<p>Als ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse ist ein unerwünschtes Ereignis definiert, welches aufgrund der bestehenden Erfahrungen (hier: <i>Off-Label-Use</i> von Propranolol und Fachliteratur) oder in Bezugnahme auf den Wirkmechanismus (<i>On-Label-Use</i> als Betarezeptorblocker) ein besonderes Risiko darstellen könnte.</p> <p>Folgende unerwünschte Ereignisse sind in der beschriebenen Studie von besonderem</p>

Interesse (AESIs)	Interesse: <ul style="list-style-type: none"> • Schlafstörung • Durchfall • Hypotonie • Hypoglykämie • Bronchospasmen • Bradykardie
<p>^a Studienzeitraum schließt den Zeitraum seit dem Tag der Rekrutierung des Patienten für die Studie bis Woche 96 ein, dargestellt in diesem Dossier sind die unerwünschten Ereignisse bis einschließlich Woche 24.</p> <p>^b Hospitalisierungen oder deren Verlängerung werden nicht als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert, wenn diese im Studienprotokoll bereits vorgesehen oder vor Studienbeginn geplant waren oder aus sozialen/familiären Gründen stattfinden.</p> <p>^c Behandlungszeitraum schließt den Zeitraum von der ersten Behandlung bis spätestens 5 Tage nach der letzten Behandlung ein.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Da die Erhebung der „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“, der „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ und der „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“, die zum Behandlungsabbruch führten, auf die gleiche Art und Weise stattfand, wird das Verzerrungspotential dieser Endpunkte in Tabelle 4-50 für alle Endpunkte einmal exemplarisch dargestellt. Die Ergebnisse und Interpretationen sind entsprechend zu übertragen.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (AEs, SAEs, Behandlungsabbrüche)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ in der Studie V00400SB201 wurde als hoch eingestuft.

Um die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen in den beiden Studienarmen der Studie V00400SB201 miteinander vergleichen und interpretieren zu können, muss auch die Zeit berücksichtigt werden, in der die Patienten der Behandlung ausgesetzt waren. Die mittlere „Zeit unter Behandlung“ („*exposure time*“) betrug im Plazebo-Arm 82,6 (SD = 67,3) Tage und im Hemangirol®-Arm 161,0 (SD = 26,6) Tage und war somit fast doppelt so lang. Die unterschiedlich lange „Zeit unter Behandlung“ erklärt sich durch die hohe Anzahl der frühzeitigen Behandlungsabbrüche im Plazebo-Arm (siehe Tabelle 4-39). Das bedeutet, dass eine höhere Rate an unerwünschten Ereignissen im Hemangirol®-Arm immer unter dem Gesichtspunkt betrachtet werden muss, dass die Patienten dieser Gruppe länger einer Behandlung ausgesetzt waren als die Patienten der Plazebo-Gruppe. Die Angaben zu den unerwünschten Ereignissen sind deshalb zu Ungunsten von Hemangirol® überschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (AEs, SAEs, Behandlungsabbrüche)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.3.1 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (AEs)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (AEs)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anzahl Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert ^a	OR [95 % KI] Wert ^a	RD [95 % KI] p-Wert ^a
V00400				
SB201				
Plazebo (N = 55) ^b	41 (74,5)			
Hemangirol® (N = 101) ^{b, c}	96 (95,0)	1,275 [1,086; 1,497] p = 0,0030	6,556 [2,216; 19,39] p = 0,0007	0,205 [0,082; 0,328] p = 0,0011
^a H ₀ : RR=1 bzw. H ₀ : OR=1 bzw. H ₀ : RD=0 ^b Dargestellt ist das Safety Data Set, Definition siehe Tabelle 4-18 ^c 3 mg/kg KG/Tag Hemangirol® für 6 Monate RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio, RD=Risiko-Differenz (entspricht absoluter Risikoreduktion)				

Die unerwünschten Ereignisse traten bei 74,5% der Patienten im Placebo-Arm und bei 95% der Patienten im Hemangirol®-Arm auf. Das relative Risiko beträgt 1,275 und ist mit p=0,003 statistisch signifikant.

Von den 41 Patienten aus dem Plazebo-Arm mit mindestens einem aufgetretenen unerwünschten Ereignis handelte es sich bei 40 Patienten um ein TEAE (Definition 4.2.5.2.3.3.1). Das heißt, dass die unerwünschten Ereignisse im Zeitraum nach der ersten Behandlung bis spätestens 5 Tage nach der letzten Behandlung aufgetreten sind. Bei einem

der Probanden aus dem Plazebo-Arm handelte es sich um ein Non-TEAE. Das bedeutet, dass das unerwünschte Ereignis entweder nach der Aufnahme des Patienten in die Studie, aber vor der ersten Behandlung, oder später als 5 Tage nach der letzten Behandlung aufgetreten ist.

Bei allen der 96 Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus dem Hemangirol[®]-Arm handelte es sich um TEAEs.

In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 4-52) sind die unerwünschten Ereignisse, die während des Behandlungszeitraums aufgetreten sind, nach Organklassen (System Organ Class= SOC) aufgeschlüsselt. Es wurden nur die Organklassen dargestellt, in denen bei mindestens 2 Patienten ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurde. Die Organklassen sind nach der Anzahl der Patienten mit einem entsprechenden Ereignis sortiert.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (TEAEs) aufgeschlüsselt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Anzahl Patienten mit mindestens einem entsprechenden Ereignis n (%) ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
V00400		
SB201	Plazebo (N = 55) ^a	22 (40,0)
	Hemangiol [®] (N = 101) ^{a, b}	69 (68,3)
Gastrointestinale Beschwerden		
V00400		
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	16 (29,1)
	Hemangiol [®] (N = 101) ^{a, b}	55 (54,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
V00400		
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	12 (21,8)
	Hemangiol [®] (N = 101) ^{a, b}	33 (32,7)
Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes		
V00400		
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	10 (18,2)
	Hemangiol [®] (N = 101) ^{a, b}	26 (25,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
V00400		
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	7 (12,7)
	Hemangiol [®] (N = 101) ^{a, b}	24 (23,8)
Psychiatrische Erkrankungen		
V00400		
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	9 (16,4)

	Hemangiol® (N = 101) ^{a, b}	22 (21,8)
Augenerkrankungen		
<u>V00400</u>		
<u>SB201</u>	Plazebo (N = 55) ^b	2 (3,6)
	Hemangiol® (N = 101) ^{a, b}	10 (9,9)
Untersuchungen^d		
<u>V00400</u>		
<u>SB201</u>	Plazebo (N = 55) ^b	1 (1,8)
	Hemangiol® (N = 101) ^{a, b}	10 (9,9)
Gefäßerkrankungen		
<u>V00400</u>		
<u>SB201</u>	Plazebo (N = 55) ^b	2 (3,6)
	Hemangiol® (N = 101) ^{a, b}	10 (9,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
<u>V00400</u>		
<u>SB201</u>	Plazebo (N = 55) ^b	4 (7,3)
	Hemangiol® (N = 101) ^{a, b}	9 (8,9)
Erkrankungen des Nervensystems		
<u>V00400</u>		
<u>SB201</u>	Plazebo (N = 55) ^b	2 (3,6)
	Hemangiol® (N = 101) ^{a, b}	5 (5,0)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems		
<u>V00400</u>		
<u>SB201</u>	Plazebo (N = 55) ^b	0 (0)
	Hemangiol® (N = 101) ^{a, b}	3 (3,0)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
V00400		
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	3 (5,5)
	Hemangiol® (N = 101) ^{a, b}	3 (3,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen		
V00400		
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	2 (3,6)
	Hemangiol® (N = 101) ^{a, b}	0 (0)
^a Dargestellt ist das Safety Data Set, Definition siehe Tabelle 4-18 ^b 3 mg/kg KG/Tag Hemangiol® für 6 Monate ^c Betrachteter Zeitraum beträgt 24 Wochen ^d Unter Untersuchungen sind abweichende Laborwerte (Hämatologie, klinische Chemie, Blutzucker) zusammengefasst. Die Auswertung des Endpunktes gemäß dem adaptiven Design der kombinierten Phase II/III-Studie V00400SB201 findet sich in Tabelle 25 des Studienberichtes [21]		

Die am häufigsten dokumentierten unerwünschten Ereignisse gehören zu der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Die unerwünschten Ereignisse dieser Kategorie wurden bei 40% der Patienten unter Plazebo und bei 68,3% der Patienten unter Hemangiol® mindestens einmal beobachtet.

Die Systemorganklasse mit der zweithöchsten Anzahl der Patienten mit einem entsprechenden Ereignis ist „Gastrointestinale Beschwerden“. Solche kamen bei 29,1% der Patienten im Plazebo-Arm und bei 54,5% der Patienten im Hemangiol®-Arm vor.

„Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurden bei 21,8% der Patienten unter Plazebo und bei 32,7 % der Patienten unter Hemangiol® dokumentiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Von den insgesamt 156 behandelten Patienten in den betrachteten Armen der Studie V00400SB201 wurden 107 Patienten (68,5%) in Westeuropa und in den USA behandelt, 118 Patienten (76%) waren kaukasischer Herkunft. Die Ergebnisse lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.3.3.2 Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAEs) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert ^a	OR [95 % KI] p-Wert ^a	RD [95 % KI] p-Wert ^a
V00400				
SB201				
Plazebo (N = 55) ^b	3 (5,5)			
Hemangirol [®] (N = 101) ^{b, c}	6 (5,9)	1,089 [0,283; 4,186] p = 0,9011	1,095 [0,263; 4,559] p = 0,901	0,005 [-0,071; 0,081] p = 0,8998
^a H ₀ : RR=1 bzw. H ₀ : OR=1 bzw. H ₀ : RD=0 ^b Dargestellt ist das Safety Data Set, Definition siehe Tabelle 4-18 ^c 3 mg/kg KG/Tag Hemangirol [®] für 6 Monate RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio, RD=Risiko-Differenz (entspricht absoluter Risikoreduktion) Die Auswertung des Endpunktes gemäß dem adaptiven Design der kombinierten Phase II/III-Studie V00400SB201 findet sich in Tabelle 187 des Studienberichtes [21]				

Während der Studie V00400SB201 gab es 3 von 55 (5,5%) Patienten unter Plazebo und 6 von 101 (5,9%) Patienten unter Hemangirol[®], für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurde. Nur bei einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis im Plazebo-Arm wurde vom Prüfarzt ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung/Studienteilnahme deklariert, dabei handelte es sich um die Verschlimmerung des Hämangioms. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei Patienten aus dem Hemangirol[®]-Arm aufgetreten sind, standen nicht in einem Zusammenhang mit der Behandlung.

Die Häufigkeiten in beiden Gruppen sind nahezu gleich. Das relative Risiko beträgt 1,089 mit einem p-Wert von 0,9011. Somit ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.3 Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (AE, SAE, Behandlungsabbrüche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anzahl Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zum Behandlungsabbruch führte n (%)	RR [95 % KI] p-Wert ^a	OR [95 % KI] p-Wert ^a	RD [95 % KI] p-Wert ^a
V00400				
SB201				
Plazebo (N = 55) ^b	6 (10,9)			
Hemangirol [®] (N = 101) ^{b, c}	3 (3,0)	0,272 [0,071; 1,047] p = 0,0583	0,25 [0,060; 1,042] p = 0,0570	-0,079 [-0,168; 0,009] p = 0,0797
^a H ₀ : RR=1 bzw. H ₀ : OR=1 bzw. H ₀ : RD=0 ^b Dargestellt ist das Safety Data Set, Definition siehe Tabelle 4-18 ^c 3 mg/kg KG/Tag Hemangirol [®] für 6 Monate RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio, RD=Risiko-Differenz (entspricht absoluter Risikoreduktion)				

In der Plazebo-Gruppe haben 6 Patienten (10,9%) die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses frühzeitig (vor Woche 24) abgebrochen. In der Hemangirol[®]-Gruppe gab es 3 Patienten (3%) mit einem unerwünschten Ereignis, welches zum Behandlungsabbruch führte. Das relative Risiko beträgt 0,272 und ist mit p=0,0583 nicht signifikant.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, bezogen sich auf die Verschlechterung des Zustandes des Patienten aufgrund der Unwirksamkeit der Behandlung. Solche wurden bei 3 Patienten unter Plazebo und bei einem Patienten unter Hemangirol[®] dokumentiert. Infektionen gehören zu der zweithäufigsten Kategorie der unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten. Ein Patient der Plazebo-Gruppe brach die Behandlung aufgrund einer Gastroenteritis ab, 2 Patienten der Hemangirol[®]-Gruppe erlitten Atemwegsinfektionen und brachen deshalb die Behandlung ab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.3.4 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Hier erfolgt die Darstellung der unerwünschten Ereignisse, die in der Fachinformation von Hemangirol® als „sehr häufig“ auftretende Nebenwirkungen gekennzeichnet sind. Zudem sind Hypoglykämie, Bradykardie, Hypotonie und Bronchospasmen wichtige bereits bekannte Risikofaktoren, die bei der Behandlung von Kindern mit Propranolol auftreten können [18].

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Anzahl Patienten mit dem entsprechenden Ereignis n (%)	RR [95 % KI] ^d p-Wert ^a	OR [95 % KI] ^d p-Wert ^a	RD [95 % KI] ^d p-Wert ^a
Schlafstörungen					
V00400					
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	1 (1,8)			
	Hemangiol [®] (N = 101) ^{b, c}	7 (6,9)	3,812 [0,4813; 30,19] p = 0,205	4,021 [0,4818; 33,56] p = 0,1986	0,0511 [-0,0097; 0,112] p = 0,0995
Durchfall					
V00400					
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	2 (3,6)			
	Hemangiol [®] (N = 101) ^{b, c}	8 (7,9)	2,178 [0,4791; 3,902] p = 0,3136	2,28 [0,4668; 11,13] p = 0,3085	0,0428 [-0,0294; 0,1151] p = 0,2454
Bronchitis					
V00400					
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	0 (0)			
	Hemangiol [®] (N = 101) ^{b, c}	1 (1,0)	1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587	1,657 [0,066; 41,35] p = 0,7584	0,006 [-0,028; 0,040] p = 0,7387
Hypotonie					
V00400					
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	1 (1,8)			
	Hemangiol [®] (N = 101) ^{b, c}	0 (0)	0,183 [0,008; 4,418] p = 0,2958	0,179 [0,007; 4,468] p = 0,2946	-0,023 [-0,066; 0,022] p = 0,3341
Hypoglykämie					
V00400					
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	0 (0)			

	Hemangiol® (N = 101) ^{b, c}	1 (1,0)	1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587	1,657 [0,066; 41,35] p = 0,7584	0,006 [-0,028; 0,040] p = 0,7387
Bronchospasmen					
V00400					
SB201					
	Plazebo (N = 55) ^b	1 (1,8)			
	Hemangiol® (N = 101) ^{b, c}	1 (1,0)	0,545 [0,035; 8,538] p = 0,6651	0,54 [0,033; 8,805] p = 0,6653	-0,008 [-0,049; 0,032] p = 0,6867
Bradykardie					
V00400					
SB201					
	Plazebo (N = 55) ^b	0 (0)			
	Hemangiol® (N = 101) ^{b, c}	0 (0)			
<p>^a H₀: RR=1 bzw. H₀: OR=1 bzw. H₀: RD=0</p> <p>^b Dargestellt ist das Safety Data Set, Definition siehe Tabelle 4-18</p> <p>^c 3 mg/kg KG/Tag Hemangiol® für 6 Monate</p> <p>^d Ist N=0 (Anzahl der Patienten), so wird dieses um +0,5 für die Ereignisse sowohl im Hemangiol 1®, als auch im Plazebo-Arm korrigiert.</p> <p>RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio, RD=Risiko-Differenz (entspricht absoluter Risikoreduktion)</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes gemäß dem adaptiven Design der kombinierten Phase II/III-Studie V00400SB201 findet sich in Tabelle 180 des Studienberichtes [21]</p>					

Durchfall war das häufigste unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse während der Studie V00400SB201 und wurde bei allen Patienten als behandlungsbedingt eingestuft. Durchfall trat bei 2 von 55 Patienten (3,6%) im Plazebo-Arm und bei 8 von 101 Patienten (7,9%) im Hemangiol®-Arm auf. Das relative Risiko beträgt 2,178 und ist mit einem p-Wert von 0,3136 statistisch nicht signifikant. Bei keinem dieser insgesamt 10 Patienten wurde der Durchfall als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft und führte auch nicht zum Behandlungsabbruch.

Schlafstörungen waren das zweithäufigste unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse während der Studie V00400SB201. Bei 7 von 101 Patienten (6,9%) unter Hemangiol® und bei einem von 55 Patienten unter Plazebo (1,8%) wurde diese Nebenwirkung auf die Behandlung zurückgeführt. Keines dieser Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft und führte auch nicht zum Behandlungsabbruch. Das relative Risiko für das Auftreten der Schlafstörungen ist für die Patienten der Hemangiol®-Gruppe 3,812-fach höher, dieser Wert ist aber mit p=0,205 statistisch nicht signifikant.

Hyperglykämie und Bronchitis traten jeweils nur einmalig in der Hemangiol[®]-Gruppe auf. Hypotonie trat nur bei einem Patienten in der Plazebo-Gruppe auf. Jeweils ein Patient aus der Plazebo-Gruppe und der Hemangiol[®]-Gruppe erlitten Bronchospasmen. Eine Bradykardie trat weder im Plazebo- noch im Hemangiol[®]-Arm auf. Für diese unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Altersgerechte Entwicklung

Nicht als eigenständiger Endpunkt, sondern lediglich ergänzend zu der Darstellung der unerwünschten Ereignisse für die Studie V00400SB201 wird an dieser Stelle auch die altersgerechte Entwicklung beschrieben, da diese zusätzlich Aussagen über die Wirkung von Hemangiol[®] bei Säuglingen und Kleinkindern liefert.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die „altersgerechte Entwicklung“ in Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Basiswert		Woche 24		Änderung zum Basiswert	
	n/n.a.	Mittelwert (SD)	n/n.a.	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
Gewicht in kg						
V00						
400 SB201	Plazebo (N = 55) ^a	55 / 0 5,746 (1,202)	19 / 0	8,550 (1,596)	2,804	
	Hemangiol [®] (N = 101) ^{a, b}	100 / 1 5,876 (1,153)	90 / 0	8,476 (1,214)	2,6	
Größe in cm						
V00						
400 SB201	Plazebo (N = 55) ^a	55 / 0 60,062 (4,369)	19 / 0	71,226 (4,311)	11,164	
	Hemangiol [®] (N = 101) ^{a, b}	100 / 1 59,757 (4,222)	90 / 0	70,149 (3,313)	10,392	
Körperoberfläche in cm²						
V00						
400 SB201	Plazebo (N = 55) ^a	55 / 0 0,309 (0,042)	19 / 0	0,410 (0,049)	0,101	
	Hemangiol [®] (N = 101) ^{a, b}	100 / 1 0,312 (0,041)	90 / 0	0,406 (0,037)	0,094	

Kopfumfang in cm						
V00						
400 SB201	Plazebo	55 / 0	39,98	18 / 1	44,93	4,95
	(N = 55) ^a		(2,17)		(1,87)	
	Hemangirol [®]	99 / 2	39,88	88 / 2	44,36	4,48
	(N = 101) ^{a, b}		(2,01)		(1,57)	
Patienten mit normaler neurologischen Entwicklung (%)						
V00						
400 SB201	Plazebo	54 / 1	53 (98,1)	41 / 14	41 (100)	1,9
	(N = 55) ^a					
	Hemangirol [®]	99 / 2	99 (100)	94 / 7	94 (100)	0
	(N = 101) ^{a, b}					
^a Dargestellt ist das Safety-Data-Set, Definition siehe Tabelle 4-17						
^b 3 mg/kg KG/Tag Hemangirol [®] für 6 Monate						
n.a = Nicht ausgewertet; SD = Standardabweichung						

Wie man an den dargestellten Parametern (Gewicht, Größe, Körperoberfläche, Kopfumfang und neurologische Entwicklung) sieht, beeinträchtigt Hemangirol[®] die altersgerechte Entwicklung nicht. Gewicht, Größe, Körperoberfläche, Kopfumfang und neurologische Entwicklung der Kleinkinder in der Plazebo-Gruppe war den Parametern der Kleinkinder in der Hemangirol[®]-Gruppe gleich. Dieser Aspekt geht bei der Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Hemangirol[®] positiv mit ein.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Von den insgesamt 156 behandelten Patienten in den betrachteten Armen der Studie V00400SB201 wurden 107 Patienten (68,5%) in Westeuropa und in den USA behandelt, 118 Patienten (76%) waren kaukasischer Herkunft. Die Ergebnisse lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1..

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In der vorliegenden Studie V00400SB201 waren Subgruppenanalysen a priori für den primären Endpunkt: Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ geplant, die die Faktoren Alter des Patienten und Lokalisation des Hämangioms als mögliche Effektmodifikatoren berücksichtigen. Neben den a priori geplanten Subgruppen wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt bezüglich des Geschlechts durchgeführt. Die Ergebnisse sind der Tabelle 4-57 zu entnehmen.

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“

Studie		Responder n (%)	Non- Responder n (%)	RR [95 % KI] ^d p-Wert ^a	OR [95 % KI] ^d p-Wert ^a	RD [95 % KI] ^d p-Wert ^a
Geschlecht						
V00400 SB201 männlich	Plazebo (N = 17) ^b	1 (5,9)	16 (94,1)			
	Hemangirol® (N = 31) ^{b, c}	21 (67,7)	10 (32,3)	9,649 [1,412; 65,95] p = 0,0208	21,00 [2,515; 175,4] p = 0,0049	0,509 [0,314; 0,704] p < 0,0001
weiblich						
	Plazebo (N = 38) ^b	1 (2,6)	37 (97,4)			
	Hemangirol® (N = 70) ^{b, c}	40 (57,1)	30 (42,9)	21,71 [3,106; 151,8] p = 0,0019	49,33 [6,403; 380,1] p = 0,0002	0,545 [0,419; 0,672] p < 0,0001
Alter bei Randomisierung						
V00400 SB201 35 - 90 Tage	Plazebo (N = 20) ^b	2 (10,0)	18 (90,0)			
	Hemangirol® (N = 37) ^{b, c}	25 (67,6)	12 (32,4)	6,757 [1,781; 25,64] p = 0,0050	18,75 [3,73; 94,26] p = 0,0004	0,576 [0,376; 0,776] p < 0,0001
> 90 Tage	Plazebo (N = 35) ^b	0 (0,0)	35 (100)			
	Hemangirol® (N = 64) ^{b, c}	36 (56,3)	28 (43,8)	40,43 [2,557; 639,4] p = 0,00863	90,93 [5,345; 1547] p = 0,0018	0,548 [0,421; 0,674] p < 0,0001
Lokalisation des Hämangioms						
V00400 SB201 Gesicht	Plazebo (N = 40) ^b	2 (5,0)	38 (95,0)			

	Hemangirol [®] (N = 71) ^{b, c}	43 (60,6)	28 (39,4)	12,11 [3,097; 47,37] p = 0,0003	29,18 [6,514; 130,7] p < 0,0001	0,556 [0,423; 0,688] p < 0,0001
Nicht im Gesicht	Plazebo (N = 15) ^b	0 (0,0)	15 (60,0)			
	Hemangirol [®] (N = 30) ^{b, c}	18 (60,0)	12 (40,0)	19,1 [1,229; 296,8] p = 0,0351	45,88 [2,509; 839] p = 0,0099	0,566 [0,373; 0,758] p < 0,0001
<p>^a H₀: RR=1 bzw. H₀: OR=1 bzw. H₀: RD=0</p> <p>^b Dargestellt ist die ITT-Population, Definition siehe Tabelle 4-18</p> <p>^c 3 mg/kg KG/Tag Hemangirol[®] für 6 Monate</p> <p>^d Ist N=0 (Anzahl der Patienten), so wird dieses um +0,5 für die Ereignisse sowohl im Hemangirol[®], als auch im Plazebo-Arm korrigiert.</p> <p>RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio, RD=Risiko-Differenz (entspricht absoluter Risikoreduktion)</p>						

4.3.1.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

Die Behandlung mit Hemangirol[®] zeigt in allen Subgruppen bezüglich des primären Endpunktes Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ eine Überlegenheit gegenüber Plazebo. Die prozentuale Anzahl der Responder unter Hemangirol[®] ist sowohl bei den Geschlechtern (weiblich 67,7%, männlich 57,1%), wie auch bei den Altersgruppen (jüngere Patienten 67,6, ältere Patienten 56,3) und auch bei den Patienten mit unterschiedlich lokalisierten Hämangiomen (60,6% der Patienten mit einem Hämangiom im Gesicht, 60% der Patienten mit einem Hämangiom, welches nicht im Gesicht lokalisiert ist) nahezu gleich. Die für die Subgruppen präsentierten Risk Ratios stellen eine vergleichbare Größenordnung für den untersuchten Effekt dar und sind auch statistisch signifikant. Die mathematischen Unterschiede ergeben sich aufgrund der unterschiedlichen Größen der Subgruppen. Es liegen keine Hinweise auf eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im vorliegenden Abschnitt werden die Ergebnisse aus der randomisiert kontrollierten Studie V00400SB201 von Pierre Fabre, welche zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens im Abschnitt 4.3.1 beschrieben wurde, zusammengefasst. In der Studie V00400SB201 wurde die Überlegenheit von Hemangiol® in der zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg KG/Tag gegenüber Plazebo an Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom eines moderaten Schweregrades für 24 Wochen untersucht. Wie bereits im Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben entspricht die Behandlung in der Plazebo-Gruppe einem abwartenden Vorgehen, was – formal gesehen – die einzige Therapiealternative ist, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommt.

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Hemangiol® versus abwartendes Vorgehen

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]^d p-Wert^a	Ergebnis
Mortalität		
Anzahl während der Studie verstorbenen Patienten	nicht zutreffend	Im Bereich der Mortalität konnte für keine der Interventionen ein patientenrelevanter Vorteil oder ein größeres Risiko abgeleitet werden
Morbidität		
Behandlungserfolg, definiert als „vollständige/nahezu Vollständige“ Rückbildung des Hämangioms in Woche 24	RR=16,61 KI: [4,222;65,34] p<0,0001	Signifikant höherer Anteil an Patienten, die geheilt wurden, bessere Wirksamkeit
Zeit bis zur vollständigen/nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms	Hemangiol®: KM-Rate (W12): 41,2% Plazebo: KM-Rate (W12): 8,3%	Höhere Heilungsrate, bessere Wirksamkeit auch zum früheren Zeitpunkt
Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms	Hemangiol®: KM-Rate (W5): 72,7% Plazebo: KM-Rate (W5): 5,4%	Früherer Rückbildungsbeginn
Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms	MD -0,151 cm [-0,518; 0,216] p = 0,4204	Keine signifikante Überlegenheit

Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms	MD -1,671 cm ² [-2,629; -0,713] p = 0,0006	Signifikant größere Reduktion der Flächenausdehnung des Hämangioms
Änderung der Farbe des Hämangioms	MD -7,315 dE*2000 [-9,982; -4,648] p < 0,0001	Signifikante Änderung der Farbe des Hämangioms
Frühzeitiger Therapieabbruch (kumulativ bis Woche 20)	RR 0,180 [0,102; 0,316] p < 0,0001	Signifikant weniger Therapieabbrüche
Frühzeitiger Abbruch der Behandlung wegen Unwirksamkeit der Behandlung	RR 0,152 [0,078; 0,294] p < 0,0001	Signifikant weniger Abbrüche wegen Unwirksamkeit der Behandlung
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	RR 1,275 [1,086; 1,497] p = 0,003	Signifikant höhere Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen
Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (SAE)	RR 1,089 [0,283; 4,186] p = 0,9011	Kein signifikanter Unterschied
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	RR 0,272 [0,071; 1,047] p = 0,0583	Kein signifikanter Unterschied
Unerwünschte Ereignisse vom besonderen Interesse		
Schlafstörungen	RR 3,812 [0,4813;30,19] p = 0,205	Kein signifikanter Unterschied

Durchfall	RR 2,178 [0,4791;3,902] p = 0,3136	Kein signifikanter Unterschied
Bronchitis	RR 1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587	Kein signifikanter Unterschied
Hypotonie	RR 0,183 [0,008; 4,418] p = 0,2958	Kein signifikanter Unterschied
Hypoglykämie	RR 1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587	Kein signifikanter Unterschied
Bronchospasmen	RR 0,545 [0,035; 8,538] p = 0,6651	Kein signifikanter Unterschied
Bradykardie	RR 1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587	Kein signifikanter Unterschied

Mortalität

Während der Studie V00400SB201 gab es keine verstorbenen Patienten.

Morbidität

Der Behandlungserfolg, definiert als „vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms“ in Woche 24 wurde in der Studie V00400SB201 bei 60,4% der Patienten unter Hemangirol[®] und bei 3,6% der Patienten unter Plazebo erreicht. Die Wahrscheinlichkeit einer Heilung ist somit unter Hemangirol[®] 16-fach höher als bei dem abwartenden Vorgehen (RR

16,61 [4,222; 65,34]; OR 40,41 [9,319; 175,2]; RD 0,568 [0,460; 0,675])¹⁸. Das Ergebnis ist statistisch hochsignifikant.

Auch für die weiteren Morbiditätsendpunkte der Studie V00400SB201 wurde die statistisch signifikante Überlegenheit der Hemangirol®-Behandlung gegenüber dem abwartendem Vorgehen gezeigt:

- „Zeit bis zum Behandlungserfolg, definiert als vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms“: KM-Rate für Hemangirol® in Woche 12 betrug 41,2%, für das abwartende Vorgehen 8,3%
- „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms“: KM-Rate für Hemangirol® in Woche 5 betrug 72,7%, für das abwartende Vorgehen: 5,4%

Diese Ergebnisse machen neben der Wirksamkeit das frühe Ansprechen der Hemangirol®-Behandlung deutlich.

Auch für die quantitativen Endpunkte wurde die Überlegenheit von Hemangirol® belegt. Die Flächenausdehnung der mit Hemangirol® behandelten Hämangiome nahm in Woche 24 im Vergleich zum Basiswert um $1,207 \pm 2,439 \text{ cm}^2$ ab, bei Patienten unter abwartendem Vorgehen nahm sie in Woche 24 im Vergleich zum Basiswert um $0,464 \pm 1,804 \text{ cm}^2$ zu. So ergibt sich eine signifikante Mittelwertsdifferenz:

MD = $-1,671 \text{ cm}^2$ (95% KI: [-2,629; -0,713])

Die Farbe der mit Hemangirol® behandelten Hämangiome nahm in Woche 24 im Vergleich zum Basiswert um $7,369 \pm 7,430$ Einheiten ab, wobei die Farbe der Hämangiome bei Patienten unter abwartendem Vorgehen in Woche 24 im Vergleich zum Basiswert nur um $0,054 \pm 4,824$ abnahm. So ergibt sich eine signifikante Mittelwertsdifferenz:

MD = $-7,315 \text{ dE} \cdot 2000$ (95% KI: [-9,982; -4,648])

Die Mittelwertsdifferenz der Änderung des maximalen Durchmessers zwischen den beiden Gruppen in der Studie V00400SB201 war nicht signifikant.

MD = $-0,151 \text{ cm}$ (95% KI: [-0,518; 0,216])

Dieses Ergebnis lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass die Hämangiome keine perfekte Kreisform aufweisen. Während des Heilungsprozesses schrumpfen sie an den Rändern ein. So verringert sich die Fläche signifikant ohne dass sich der maximale Durchmesser deutlich verändert.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hemangirol® wird außerdem durch die geringe Anzahl der frühzeitigen Therapieabbrüche bestätigt. In der Studie V00400SB201 brachen

¹⁸ Die Angaben in eckigen Klammern beschreiben das 95% Konfidenzintervall.

unter Hemangiol[®] nur 11,8% der Patienten die Behandlung frühzeitig (bis einschließlich Woche 20) ab, unter abwartendem Vorgehen waren es 65,5%:

RR=0,180 [0,102; 0,316]; OR=0,070 [0,031; 0,160]; RD=-0,537 [-0,677; -0,397]

Der häufigste Grund für den frühzeitigen Behandlungsabbruch war die Unwirksamkeit der Behandlung. 58,2% der Patienten unter abwartendem Vorgehen haben die Behandlung aufgrund der Unwirksamkeit frühzeitig abgebrochen, unter Hemangiol[®] waren es nur 8,8%:

RR=0,152 [0,078; 0,294]; OR=0,070 [0,029; 0,166]; RD=-0,494 [-0,635; -0,352]

12,7% der Patienten unter abwartendem Vorgehen haben die Behandlung aufgrund der elterlichen Entscheidung abgebrochen. In der Hemangiol[®]-Gruppe beschlossen nur 3,9% der Eltern die Behandlung frühzeitig zu beenden. Aufgrund der Unverträglichkeit der Behandlung wurde die Therapie in keiner der beiden Gruppen abgebrochen.

Zusätzlich zu den Raten der frühzeitigen Behandlungsabbrüche wurde in der Studie V00400SB201 die Therapieadhärenz erhoben. Dabei handelt es sich um die Therapieadhärenz der Eltern der Patienten, da diese das entsprechende Arzneimittel ihren Kleinkindern verabreichten. Die über Flaschengewicht kalkulierte Therapieadhärenz von 80-105% wurde bei 64,2% der Patienten unter abwartendem Vorgehen beobachtet. In der Hemangiol[®]-Gruppe wiesen 72,3% diese Therapieadhärenz auf. Nach Beurteilung des Arztes wurde für 94,5% der Patienten unter abwartendem Vorgehen und für 97% der Patienten unter Hemangiol[®] die Therapieadhärenz als „gut“ bezeichnet. Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass die dargestellte Therapieadhärenz sich lediglich auf den Zeitraum der Behandlung bezieht. Die hohe Anzahl der frühzeitigen Therapieabbrüche ist hierbei zu berücksichtigen.

Die unterschiedlich hohe Anzahl der frühzeitigen Therapieabbrüche zwischen den Gruppen kann anhand der „Zeit unter der Behandlung“ („*exposure time*“) abgebildet werden. Diese betrug bei Patienten unter abwartendem Vorgehen 82,6±67,3 Tage und bei Patienten unter Hemangiol[®] 161,0±26,6 Tage. Das bedeutet, dass die Patienten unter Hemangiol[®] sich im Durchschnitt nahezu doppelt so lang in der Behandlung befanden wie die Patienten unter abwartendem Vorgehen. Diese Tatsache muss bei der Beurteilung der unerwünschten Ereignisse berücksichtigt werden.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie V00400SB201 trat bei 95% der Patienten unter Hemangiol[®] und bei 74% der Patienten unter abwartendem Vorgehen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf:

RR=1,275 [1,086; 1,497]; OR=6,556 [2,216; 19,39]; RD=0,205 [0,082; 0,328]¹⁹

¹⁹ Die Angaben in eckigen Klammern beschreiben das 95% Konfidenzintervall.

Somit ist das relative Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses bei Patienten unter Hemangiol[®] leicht erhöht (1,275-fach höher).

Bei folgenden Systemorganklassen war der Anteil der Patienten, die an unerwünschten Ereignissen litten, unter Hemangiol[®] höher:

- „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“,
- „Gastrointestinale Beschwerden“,
- „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“,
- „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“,
- „Psychische Erkrankungen“,
- „Augenerkrankungen“, „Untersuchungen“,
- „Gefäßerkrankungen“, „Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“,
- „Erkrankungen des Nervensystems“,
- „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“

Unter abwartendem Vorgehen traten bei einem höheren Anteil der behandelten Kinder „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“ auf.

Der Anteil der Kinder, bei denen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat, war in beiden Gruppen fast gleich: 5,5% unter abwartendem Vorgehen und 5,9% unter Hemangiol[®]. Auch die Anzahl der Kinder, mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zum Behandlungsabbruch führte, war in der Gruppe „abwartendes Vorgehen“ höher: (10,9%) als in der Hemangiol[®]-Gruppe (3%).

Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, das heißt solche, die auf die bereits bekannte Wirkungsweise von Propranolol als Betarezeptorenblocker zurückgeführt werden, traten nur teilweise vermehrt in der Hemangiol[®]-Gruppe auf. Der Anteil der Kinder, die an Schlafstörungen litten betrug 6,9% und war somit höher als in der Kontrollgruppe (1,8%). Das zugehörige relative Risiko von 3,812 ist jedoch nicht signifikant ($p=,205$). Ähnlich ist es mit den Kindern, die an Durchfall litten: 7,9% in der Hemangiol[®]-Gruppe und 3,6% in der Kontrollgruppe. Auch hier ist das relative Risiko von 2,178 nicht signifikant.

Hypotonie trat nur bei einem Kind unter abwartendem Vorgehen auf. Bronchitis und Hypoglykämie traten jeweils nur einmal in der Hemangiol[®]-Gruppe. Bradykardie wurde während der Studie bei keinem der Kinder beobachtet. Bronchospasmen traten bei jeweils einem Kind in beiden Gruppen auf.

Zusätzlich wurden in der Studie V00400SB201 vitale Parameter erhoben, die zur Beschreibung der altersgerechten Entwicklung der behandelten Kinder herangezogen werden können. Die Messwerte in allen Kategorien (Gewicht, Größe, Körperoberfläche, Kopfumfang, neurologische Entwicklung) waren in beiden Gruppen fast gleich, somit beeinträchtigt die Behandlung mit Hemangiol[®] nicht die altersgerechte Entwicklung der behandelten Kinder.

Bei der Auswertung der Daten aus den Subgruppenanalysen konnte im Bezug auf das Alter und das Geschlecht der Kinder sowie die Lokalisation des Hämangioms keine Effektmodifikation hinsichtlich des primären Endpunktes Behandlungserfolg, definiert als „vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“, festgestellt werden. In allen Subgruppen zeigte Hemangiol[®] eine vergleichbare Überlegenheit gegenüber dem abwartenden Vorgehen.

Fasst man die Ergebnisse zusammen, so zeigen diese eine erhebliche Überlegenheit von Hemangiol[®] hinsichtlich des Behandlungserfolges. Des Weiteren weist Hemangiol[®] ein sehr gutes Verhältnis von Zusatznutzen und Nebenwirkungen. Trotz der leicht erhöhten Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen unter Hemangiol[®] wurde in dieser Gruppe die Behandlung deutlich seltener frühzeitig abgebrochen. Die gute Therapieadhärenz in der Hemangiol[®]-Gruppe bekräftigt diese Aussage.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in diesem Dossier betrachtet.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Entfällt. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in diesem Dossier betrachtet.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Entfällt. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in diesem Dossier betrachtet.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Entfällt. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in diesem Dossier betrachtet.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Entfällt. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in diesem Dossier betrachtet.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in diesem Dossier betrachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in diesem Dossier betrachtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.

Entfällt. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in diesem Dossier betrachtet.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend werden Studien und Programme benannt, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden; sowie alle Studien und Programme, für die Pierre Fabre Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt war oder ist. Die Darstellung beschränkt sich auf die Studien und Programme, die ganz oder teilweise innerhalb des Anwendungsgebietes „proliferatives infantiles Hämangiom, welches einer systemischen Therapie bedarf“ durchgeführt wurden. Reine Pharmakokinetikstudien und Erweiterungsstudien²⁰ mit vorbehandelten Patienten, die an vorangegangenen Studien bereits teilgenommen haben sowie Studien, die bereits im Abschnitt 4.2.3.1 beschrieben sind, werden hier nicht dargestellt.

²⁰ Die Studie V00400301 von Pierre Fabre ist eine multizentrische, offene Erweiterungsstudie, die 11 Patienten einschließt, welche zuvor an den klinischen Studien V00400SB102 oder V00400SB201 teilgenommen haben.

Tabelle 4-67: Liste der Studien und Programme des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung weiterer Untersuchungen.

Studie	Zulassungsunterlage (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a	Therapiearme
V00400SB102	ja	ja	Abgeschlossen ^d	12 Wochen	Hemangirol [®] 3mg/kg KG/Tag
<i>Compassionate Use Program</i>	ja	ja	laufend	7,5 Monate ^b	Hemangirol [®] 2mg/kg KG/Tag ^c

^a Die Angaben zur Studiendauer beziehen sich nur auf die Dauer der Behandlung, nicht auf die gesamte Dauer der Studie (d.h. Screening bis Ende der Studie)

^b Es handelt sich um die mittlere Studiendauer, da diese patientenindividuell vom Prüfarzt bestimmt wurde

^c Es handelt sich um die mittlere finale Dosis, da diese patientenindividuell vom Prüfarzt bestimmt wurde

^d In Studienregistern (Clinicaltrialsregister.eu) ist diese Studie als laufend bezeichnet, da die Ergebnisse noch nicht veröffentlicht sind.

Die Informationen in Tabelle 4-67 bilden den Studienstatus zum 09.07.2014 ab.

Alle in Tabelle 4-67 genannten Studien und Programme werden zur Bewertung des Zusatznutzens von Hemangirol[®] herangezogen.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Anhand des nachfolgenden Flussdiagramms sind der Selektionsprozess und das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche zur Darstellung weiterer Unterlagen illustriert. Die Relevanz der Treffer bezieht sich auf die in der Tabelle 4-7 angegebenen Einschluss- und in Tabelle 4-8 angegebenen Ausschlusskriterien.

Bei der Erstellung des Flussdiagramms diente Abbildung 4-5 als Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 09.07.2014 durchgeführt und liegt zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokumentes nicht länger als 3 Monate zurück.

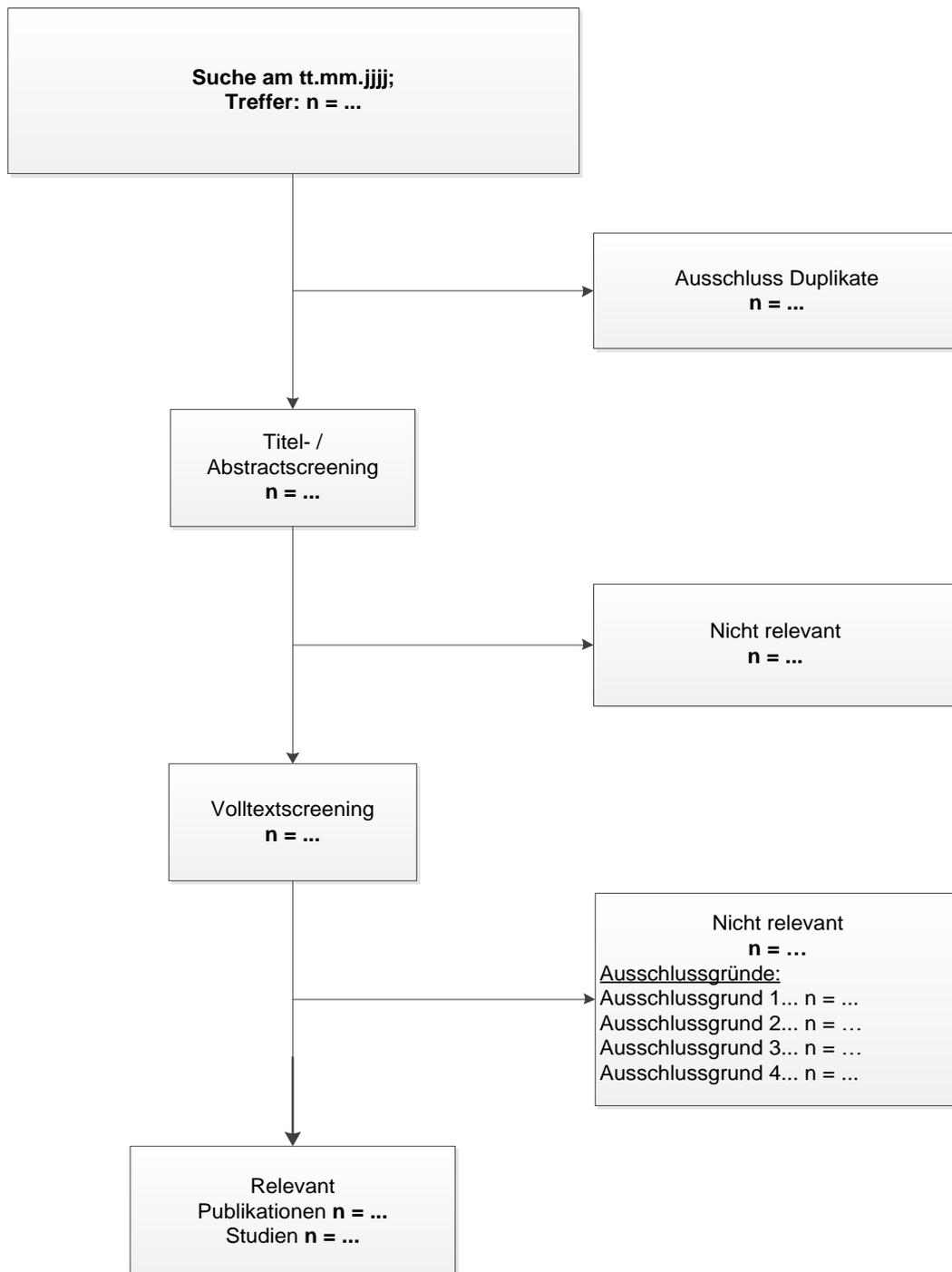


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Darstellung weiterer Untersuchungen.

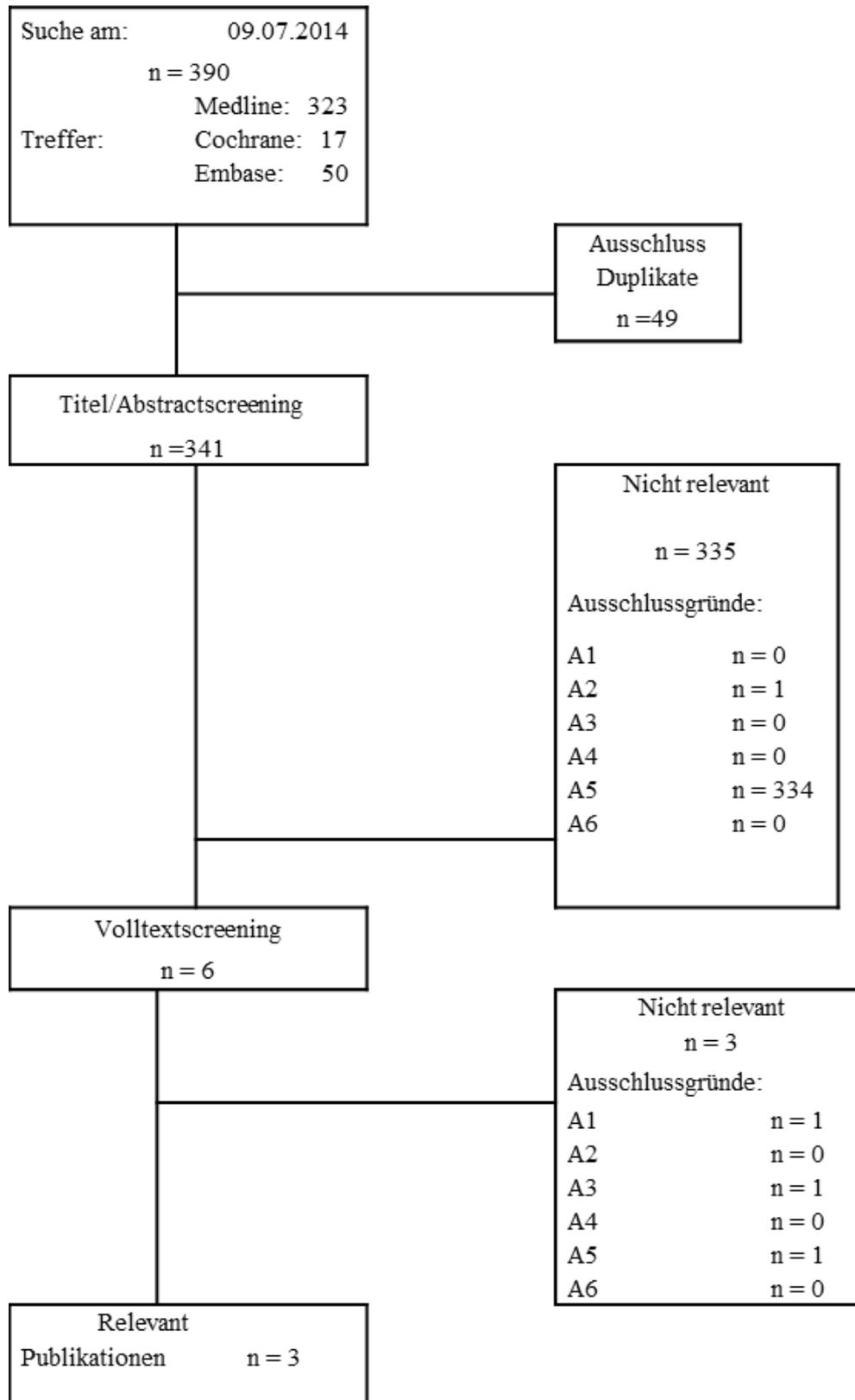


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane zur Darstellung weiterer Untersuchungen.

In der systematischen bibliographischen Literaturrecherche wurden 3 relevante randomisierte kontrollierte Studien für Darstellung weiterer Untersuchungen mit Propranolol identifiziert.

Dabei handelte es sich um folgende Publikationen:

1. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, Shin JJ, Oh AK, Preciado DA, et al. (2014): Propranolol vs Prednisolone for Symptomatic Proliferating Infantile Hemangiomas: A Randomized Clinical Trial. JAMA otolaryngology-- head & neck surgery; 140(4):323-30.
2. Hogeling M, Adams S, Wargon O (2011): A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. Pediatrics; 128(2):e259-66.
3. Malik MA, Menon P, Rao KLN, Samujh R (2013): Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study. Journal of pediatric surgery; 48(12):2453-9.

In der Studie von Bauman et al. beendeten nur 2 von 8 Patienten unter Prednisolon und 9 von 11 Patienten unter Propranolol die Behandlung. Da die Gruppengrößen hier stark unterschiedlich sind, ist der Vergleich bezüglich der Endpunkte zugunsten von Propranolol überschätzt, daher wird auf die Darstellung der Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens unter weiteren Untersuchungen verzichtet. Darüber hinaus wurde die im Rahmen der Fallzahlplanung präspezifizierte Anzahl der Patienten nicht eingehalten. Als Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche werden im Folgenden nur die Studien von Hogeling et al. und von Malik et al. präsentiert.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

In der nachfolgenden Tabelle werden alle relevanten Studien beschrieben, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden.

Tabelle 4-68: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherch e identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
V00400 SB102	Clinicaltrialsregister.eu 2009-018102-22 [22]	ja	nein	abgeschlossen

Die Studie V00400SB102 ist im Abschnitt 4.3.2.3.1.1 beschrieben. Es wurden keine weiteren relevanten Studien in Bezug auf in genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung identifiziert.

Die Informationen in Tabelle 4-68 bilden den Studienstatus zum 09.07.2014 ab. Somit liegt das Datum der Recherche nicht mehr als 3 Monate zurück.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der nachfolgenden Tabelle ist der aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierender Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien, die nicht Studien oder Programme von Pierre Fabre sind) für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt. Darüber hinaus ist genannt, ob das zu bewertende Arzneimittel in diesen Studien im direkten Vergleich zu der zweckmäßigen Therapie steht.

Tabelle 4-69: Studienpool –Studien und Programme mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Darstellung weiterer Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
plazebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)^d						
Hogeling et al.	nein	nein	ja	nein	ja [23]	ja[1]
aktivkontrolliert, Therapialternative gemäß der S2k-Leitlinie						
Malik et al	nein	nein	ja	nein	nein	Ja [3]
nicht kontrolliert, einarmig						
V00400SB102	ja	ja	nein	ja	Ja [22]	nein
Compassionate Use program	ja	ja	nein	ja ^e	nein	nein
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						
^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						
^d Die Behandlung im Plazeboarm der Studie von Hogeling et al. entspricht einem abwartenden Vorgehen. Beschreibung siehe unten im folgenden Unterabschnitt Hogeling et al. 2011 .						
^e Es liegt kein Studienbericht vor, da es sich strenggenommen nicht um eine Studie handelt. Alle Angaben wurden dem Report N°6 (vom 12.9.2013) entnommen						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-70: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien und Programme – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
V00400 SB102	Multizentrisch, nicht kontrolliert, einarmig, offen, Interventions- studie	Kinder im Alter zwischen 35 – 150 Tagen Mit einem proliferativem infantilem Hämangiom, welches einer systemischen Therapie bedarf und funktionsbedrohend ist oder eine Gefahr bleibender Narben darstellt	Hemangirol® 3 mg/kg KG/Tag für 12 Wochen (N=23)	Behandlungsdauer: 12 Wochen	4 Prüfzentren in Frankreich 05/2010 – 06/2011	Primärer Endpunkt: Pharmakokinetik ^a Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Veränderung des Hämangioms, Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms, Unerwünschte Ereignisse
Compassionate Use Program	Multizentrisch, nicht kontrolliert, einarmig, offen, Interventions- studie	Kinder mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, welches einer systemischen Therapie bedarf	Hemangirol® 0,4-4,0 mg/kg KG/Tag (N= 906)	229,1 Tage ^b (7,5 Monate) (N=313)	Frankreich 04/2010-04/2013 ^c	Behandlungsende (auf Grund der guten/schlechten Wirksamkeit) unerwünschte Ereignisse
Hogeling et al 2011	Randomisierte, plazebo- kontrollierte, doppelblinde, parallele Studie	Kinder im Alter von 9 Wochen bis 5 Jahren, mit einem proliferativem infantilem Hämangiom, welches einer systemischen Therapie	Plazebo (N=20) Propranolol 2,0 mg/kg KG/Tag (N= 19)	6 Monate	Sydney, Australien 06/2009-12/2010	Änderung des Volumens des Hämangioms Änderung der Farbe des Hämangioms Unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		bedarf , bei denen eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht (mehr) in Frage kommt oder das Hämangiom funktionsbedrohend ist oder eine Gefahr bleibender Narben darstellt				
Malik et al 2013	Randomisierte, kontrollierte, parallele Studie	Kinder im Alter von 1 Woche bis 8 Monate mit einem proliferativen infantilem Hämangiom, welches einer systemischen Therapie bedarf und funktionsbedrohlich ist (Lippe, Genitalbereich, Körperöffnungen) oder eine Gefahr bleibender Narben im Gesicht darstellt	Propranolol 2-3 mg/kg KG/Tag (N= 10) Prednisolon 1-4 mg/kg KG/Tag (N= 10) Propranolol ^d 2-3 mg/kg KG/Tag + Prednisolon 1-4 mg/kg KG/Tag (N= 10)	3 Monate	Indien keine Angabe	Rückbildung des Hämangioms Veränderung der Größe des Hämangioms Veränderung der Farbe des Hämangioms Unerwünschte Ereignisse
<p>^a Pharmakokinetik als Endpunkt wird für die Bewertung des Zusatznutzens von Hemangioliol[®] nicht herangezogen</p> <p>^b Dargestellt ist die mittlere Behandlungsdauer, da diese patientenindividuell vom Prüfarzt festgelegt wurde</p> <p>^c Dargestellt ist der Zeitraum bis zur letzten Berichterstattung</p> <p>^d Die Ergebnisse aus dem Studienarm, welcher mit der Kombination der Präparate (Propranolol+Prednisolon) behandelt wurde, werden nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Hemangioliol[®] herangezogen</p>						

Tabelle 4-71: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
V00400SB102	Hemangirol ^{® a} 3 mg/kg KG/Tag oral, 2x täglich	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Compassionate Use Programm	Hemangirol ^{® b} , 0,4mg/kg/Tag- 4,0 mg/kg/Tag ^b	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Hogeling et al. 2011	Propranolol ^c 2 mg/kg KG/Tag ^a oral, 3x täglich	Plazebo oral, 3x täglich	nicht zutreffend
Malik et al 2013	Propranolol 1-3 mg/kg KG/Tag oral, 2x täglich	Prednisolon ^d 1-4 mg/kg KG/Tag oral, 2x täglich	nicht zutreffend
<p>^a Die Administration von Hemangirol[®] erfolgte gemäß Fachinformation [4] mit einer Auftitrationsphase von 1 Woche mit 1 mg/kg KG/Tag, anschließend 1 Woche mit 2 mg/kg KG/Tag und ab Woche 3 einer Erhaltungsdosis von 3 mg/kg KG/Tag.</p> <p>^b Die Dosis wurde patientenindividuell vom Arzt festgelegt, die mittlere Dosis beträgt 2 mg/kg KG/Tag</p> <p>^c Die Administration von Propranolol erfolgte mit einer Auftitrationsphase von 1 Woche mit 1 mg/kg KG/Tag 3mal täglich, anschließend 2 bis 24 Wochen mit 2 mg/kg KG/Tag 3mal täglich.</p> <p>^d In einem weiteren Studienarm wurde die Kombination aus Propranolol und Prednisolon eingesetzt, diese Daten werden jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Hemangirol[®] nicht herangezogen.</p>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N (randomisierte Patienten)	Alter (Tage) Mittelwert ± Standardabweichung	Geschlecht w/m (%)	Charakteristikum des Hämangioms	
				Lokalisation des Hämangioms (%)	Schweregrad/ Merkmal
V00400SB102	23	102,7±34,6	73,9/26,1	keine genauen Angaben	Funktionsbedrohend ^f
Gruppe 1 (35-90 Tage alt)	10	69,7± 13,8	70/30		Oder mit der Gefahr bleibender Narben
Gruppe 2 (91-150 Tage alt)	13	128,2 ± 20,9	76,9/23,1		
Compassionate Use Program	906	173 (N=905) ^d	74,9/25,1 (N=902) ^d	im Gesicht (64,5) (N=906) ^d am Körper (40,6) (N=906) ^d innen (9,2) (N=888) ^d Multiple (8,6) (N=906) ^d	Funktionsbedrohend (72,4) (N=876) ^d Lebensbedrohend (16,2) (N=854) ^d Ulzerationen (40) (N=867) ^d
Hogeling et al. 2011	40			im Gesicht (35,9)	Funktionsbedrohend ^f
Propranolol	20 ^b	469 ^e	73,7/26,3	am Körper (7,5)	Oder mit der Gefahr bleibender Narben
Plazebo	20	497 ^e	65/35	Multiple (27,5)	
Malik et al. 2013 ^a	30			Kopf und Nacken (66)	Funktionsbedrohend (3,3)
Propranolol	10	140,3 ^e	keine Angabe	Oberflächlich (53)	Ulzerationen (13,3)
Prednisolon	10	167,8 ^e		Tief (20) Mischtyp (27)	
^a Die Ergebnisse aus dem Studienarm, welcher mit der Kombination der Präparate (Propranolol+Prednisolon) behandelt wurde, werden nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Hemangirol [®] herangezogen ^b In der Hemangirol [®] -Gruppe gab es einen Patienten, der keine Studienmedikation erhalten hat und aus der Analyse ausgeschlossen wurde ^d Die Angaben beziehen sich jeweils auf die Anzahl der erhobenen Datensätze zu dem jeweiligen Merkmal ^e Standardabweichung wurde nicht angegeben ^f Es sind keine Angaben bezüglich der Anteile der einzelnen Schweregrade/Merkmale vorhanden.					

Studie V00400SB102

Bei der Studie V00400SB102 von Pierre Fabre handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Studie, in der primär die Pharmakokinetik von Hemangiol® in der finalen Dosierung 3 mg/kg KG/Tag untersucht wurde. Als weitere Endpunkte wurden die „Änderung des Hämangioms“, „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms“ und die „unerwünschten Ereignisse“ erhoben. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen ein infantiles proliferatives Hämangiom, welches einer systemischen Therapie bedarf, auf. Da es sich bei dieser Studie um eine einarmige Studie handelt, war auch der Einschluss der Patienten mit:

- funktionsbedrohend,
- ulzerierten
- und Hämangiomen, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht

möglich. Die Patienten mit lebensbedrohenden Hämangiomen sowie systemisch oder operativ vorbehandelte Patienten waren von der Studie ausgeschlossen.

Die insgesamt 23 Patienten waren entsprechend dem Alter zu Beginn der Studie in zwei Gruppen stratifiziert:

- 35-90 Tage: N=10
- 91-150 Tage: N=13

Das mittlere Alter der gesamten Studienpopulation betrug 102,7 ($\pm 34,6$) Tage. Die Geschlechterverteilung weiblich zu männlich war nahezu 3:1.

Die Studie wurde an 4 unterschiedlichen Studienzentren in Frankreich durchgeführt, somit lassen sich die Ergebnisse auf den deutschen Kontext übertragen.

Compassionate Use Program (CUP)

Seit dem 13.04.2010 erlaubt die ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) die Abgabe von Hemangiol® zur Behandlung von Kindern mit proliferativem infantilem Hämangiom im Rahmen des *Compassionate Use Programs* in Frankreich. Die zunächst als „nominativ“ erteilte Erlaubnis zur Behandlung einzelner (namentlich genannter) Patienten wurde am 30.05.2012 mit dem Beschluss der ANSM zu einem „Kohorten-Programm“ erweitert, im Rahmen dessen alle Patienten behandelt werden dürfen.

Im Rahmen des Compassionate Use Programs werden auch Kinder mit lebensbedrohenden, funktionseinschränkenden oder ulzerierten Hämangiomen, welche einer systemischen Therapie bedürfen, behandelt. Die Kinder wiesen einen solchen Schweregrad der Erkrankung auf, für die kontrollierte klinische Zulassungsstudie V00400SB201 ein Ausschlusskriterium darstellte.

Bisher haben 224 Ärzte im Rahmen des Compassionate Use Programs Kindern mit proliferierenden Hämangiomen, welche eine systemische Therapie bedürfen, Hemangiol[®] verordnet. Die Datenerhebung erfolgt ausschließlich durch die behandelnden Ärzte, die anhand normierter Formulare an Pierre Fabre berichten

Seit Beginn des Programms in Frankreich am 13.04.2010 wurden bis zum 12.04.2013 (letzte Berichterstattung, 6. Report [24]) insgesamt 922 Kinder für die Behandlung mit Hemangiol[®] angemeldet, von 906 Kindern liegt das offizielle Anmeldeformular vor und von 313 sind Daten nach Beenden des Programms verfügbar.

Tabelle 4-73: Größe der Studienpopulation im Compassionate Use Programm

Gruppe	N (Stand 12.04.2013)
im CUP aufgenommen	922
Anmeldeformular erhalten	906
Daten verfügbar	313

Das mittlere Alter der gesamten Patientenpopulation (Angaben für N=905) im *Compassionate Use Program* betrug 173 Tage. Das Geschlecht wurde für 902 Patienten angegeben, wovon 676 weiblich und 226 männlich waren. Somit ergibt sich ein Mädchen/Jungen-Verhältnis von 3:1. 80,7% der in das Programm aufgenommenen Patienten hatten zuvor keine andere Therapie gegen das Hämangiom erhalten.

Die Dosis von Hemangiol[®] und die Dauer der Behandlung werden patientenindividuell vom behandelnden Arzt festgelegt. Betrachtet man die gesamte Patientenpopulation, so beträgt die mittlere Behandlungsdosis von Hemangiol[®] 2,0 mg/kg KG/Tag, wobei die kleinste Dosis bei 0,4 und die höchste Dosis bei 4,0 mg/kg KG/Tag lagen. Die mittlere Behandlungsdauer mit Hemangiol[®] betrug 229,1 Tage, dabei wurde die kürzeste Behandlung bereits nach 3 Tagen beendet, die längste dauerte 929 Tage.

Die hier beschriebenen Ergebnisse der Behandlung mit Hemangiol[®] im Rahmen des *Compassionate Use Program* in Frankreich lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Hogeling et al. 2011

Bei der von Hogeling et al. publizierten Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde Studie im Paralleldesign, in der der Effekt von Propranolol zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome gegenüber Placebo untersucht wurde. Für die Teilnahme wurden Kindern im Alter von 9 Wochen bis 5 Jahren eingeschlossen, die an einem infantilen Hämangiom litten, welches

- funktionsbedrohend war
- eine Gefahr für bleibende Narben darstellte
- ohne Erfolg mit Kortikosteroiden behandelt wurde.

Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen und die Behandlungsdosis 2 mg/kg KG/Tag.

Das mittlere Alter der Probanden betrug 67 Wochen in der Propranolol-Gruppe und 71 Wochen in der Placebo-Gruppe. Das Verhältnis von Mädchen zu Jungen war in der Propranolol-Gruppe 3:1 und in der Placebo-Gruppe 2:1. 36% der Patienten hatten im Gesicht lokalisierte Hämangiome. 4 von 19 Patienten (21%) der Propranolol-Gruppe und 6 von 20 Patienten (30%) der Placebo-Gruppe wurden zuvor mit Kortikosteroiden behandelt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben, entspricht die Behandlung im Placebo-Arm der Studie V00400SB201 dem abwartenden Vorgehen, da hier engmaschige medizinische Kontrollen und die patientenindividuelle Therapie bei Verschlimmerung der Krankheitsschwere geboten sind. Das ist auch in der Studie von Hogeling et al. der Fall, da die Patienten aus dem Placebo-Arm regelmäßigen ärztlichen Kontrollen unterlagen und im Falle der Verschlimmerung des Hämangioms eine Möglichkeit hatten mit Propranolol behandelt zu werden.

Die von Hogeling et al. beschriebene Studie wurde in einem Studienzentrum in Australien durchgeführt, somit lassen sich die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Malik et al. 2013

Bei der von Malik et al. publizierten Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte, Studie im Paralleldesign, in der der Effekt von Propranolol zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome gegenüber Prednisolon²¹ im Zeitraum von 18 Monaten untersucht wurde. Für die Teilnahme wurden Kinder im Alter von 1 Woche bis 8 Monaten mit einem Hämangiom eingeschlossen, welches

- funktionsbedrohend war oder

²¹ Bei der Studie von Malik et al. handelt es sich um eine dreiarmlige Studie, in der folgende 3 Behandlungsmethoden untereinander verglichen wurden: Propranolol, Prednisolon und die Kombination aus den beiden Arzneimitteln. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Hemangirol[®] werden nur die Daten aus den Studienarmen mit Propranolol oder Prednisolon alleine betrachtet.

- eine Gefahr für bleibende Narben im Gesicht darstellte.

Die Dosis von Propranolol und Prednisolon wurden patientenindividuell bestimmt und lagen zwischen 1 und 3 mg/kg KG/ Tag für Propranolol (mittlere Dosis= 2,25±0,78) und zwischen 1 und 4 mg/kg KG/Tag für Prednisolon (mittlere Dosis=2,6±0,79). Die Dauer der Behandlung betrug mindestens 3 Monate und wurde danach ebenfalls patientenindividuell bestimmt. Somit lag die durchschnittliche Behandlungsdauer bei 10,6±4,3 Monaten in der Propranolol-Gruppe und bei 13,11±3,3 Monaten in der Prednisolon-Gruppe.

Das mittlere Alter der Patienten betrug zu Studienbeginn 4,6 Monate in der Propranolol-Gruppe und 5,5 Monate in der Prednisolon-Gruppe. Bei 66% aller Studienteilnehmer war das Hämangiom im Kopfbereich lokalisiert. Die weiblich/männlich-Verteilung war 2:1 in der Propranolol-Gruppe und 2:3 in der Prednisolon –Gruppe.

Die von Malik et al. beschriebene Studie wurde in einem Studienzentrum in Indien durchgeführt, die dargestellten Ergebnisse lassen sich nur bedingt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial der Studien und Programme in der Darstellung weiterer Untersuchungen sind auf Studienebene im Anhang 4-F bewertet. In der Tabelle 4-74 sind die Angaben zusammengefasst.

Tabelle 4-74: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
V00400SB102	nicht ^a zutreffend	nicht ^a zutreffend	nicht ^a zutreffend	nicht ^a zutreffend	ja	ja	hoch
Compassionate Use Programm	nicht ^a zutreffend	nicht ^a zutreffend	nicht ^a zutreffend	nicht ^a zutreffend	ja	ja	hoch
Hogeling et al. 2011	ja	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
Malik et al. 2013	ja	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch

^a Es handelt sich um kein(e) kontrolliert(e) Studie/Programm

Bei der Studie V00400SB102 und bei dem *Compassionate Use Program* handelt es sich um keine randomisierten, kontrollierten Studien, somit weisen diese grundsätzlich einen hohen Verzerrungsgrad auf.

Die Studie V00400SB102 diente im Rahmen des Zulassungsprogramms von Hemangiol® der Untersuchung der Pharmakokinetik. Darüber hinaus wurden Morbiditätspunkte erhoben, die Aussagen über die Wirksamkeit von Hemangiol® bei Kindern mit funktionsbedrohenden Hämangiomen erlauben.

Das Verzerrungspotenzial der von Hogeling et al. berichteten Studie ist als niedrig einzustufen, da es sich um eine randomisierte, kontrollierte, verblindete Studie handelt. Die Studie hat zwar eine kleine Patientenzahl: 19 in der Propranolol- und 20 in der Placebo-Gruppe, diese wurde aber in der Fallzahlplanung mit einer vorgegebenen Power von 80% und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ bestimmt.

Bei der Studie von Malik et al. handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, kontrollierte Studie, die allerdings nicht ausreichend verblindet war. Darüber hinaus ist die hohe Anzahl der Behandlungsabbrüche zu berücksichtigen. In der Propranolol-Gruppe beendeten nur 5 von 10 Patienten die Behandlung und in der Prednisolon-Gruppe nur 2 von 10. Die Wirksamkeitsergebnisse sind zugunsten von Propranolol überschätzt und somit hoch verzerrt.

Die in der Tabelle 4-72 genannten Quellen bilden einen sehr heterogenen Pool an Studien und Programmen ab. Die Anzahl der Patienten, deren mittleres Alter, die Studiendauer und die Dosierung von Hemangiol® bzw. Propranolol sind unterschiedlich. Allen Studien und Programmen ist gemeinsam, dass auch Patienten mit funktionsbedrohenden (und zum Teil ulzerierten) Hämangiomen eingeschlossen waren.

Der für die Darstellung weiterer Untersuchungen resultierender Studienpool entspricht auch den Anforderungen an das Studienprogramm, welches von Pierre Fabre in Zusammenarbeit mit der EMA und der FDA im Rahmen der Zulassung entwickelt wurde. Entsprechend den Vorgaben der EMA wurde der Nachweis des medizinischen Nutzens anhand folgender Unterlagen erbracht:

- Eine klinische Studie mit Hemangiol® gegen Placebo/abwartendes Vorgehen
- Eine klinische Studie mit Hemangiol® zur Behandlung von Hämangiomen höheren Schweregrades
- Systematische Literaturrecherche
- Compassionate Use Programm

Zur Details und zur Historie des klinischen Entwicklungsprogramms von Hemangiol® siehe ausführlich Abschnitt 4.5

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pharmakokinetik ^a	Mortalität	Morbidität					Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse			
			Gründe für den Behandlungsabbruch	Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms	Änderung des Hämangioms	Änderung des Volumens des Hämangioms	Änderung der Farbe des Hämangioms		Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
V00400 SB102	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja
CUP	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja
Hogeling et al.	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein
Malik et al.	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein

^a Pharmakokinetik-Endpunkte werden nicht zur Bewertung von Zusatznutzens herangezogen

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunktes „Während der Studie verstorbene Patienten“

Studie	Operationalisierung
V00400SB102	Die Mortalität in der Studie V00400SB201 wurde im Rahmen der schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erhoben.
Compassionate Use Programm	Die Mortalität im Compassionate Use programm wurde im Rahmen der schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erhoben.
Hogeling et al	Die Publikation enthält keine genauen Angaben zur Operationalisierung der Mortalität.
Malik et al	Die Publikation enthält keine genauen Angaben zur Operationalisierung der Mortalität.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Während der Studie verstorbene Patienten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB102	hoch	nicht ^a zutreffend	ja	ja	ja	hoch
Compassionate Use Programm	hoch	nicht ^a zutreffend	nicht ^a zutreffend	ja	ja	hoch
Hogeling et al	niedrig	unklar	unklar	unklar	unklar	hoch
Malik et al	hoch	unklar	unklar	unklar	unklar	hoch
^a Es handelt sich um kein(e) kontrolliert(e) Studie/Programm						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie V00400SB102 und bei dem *Compassionate Use Program* handelt es sich um keine randomisierten, kontrollierten Studien, somit weisen diese grundsätzlich einen hohen Verzerrungsgrad auf.

In den Publikationen von Maliket al. und Hogeling et al. sind keine expliziten Aussagen zur Erhebung der Mortalität vorhanden. Es kann vermutlich davon ausgegangen werden, dass die Mortalität im Rahmen der Erhebung von unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurde, die genaue Vorgehensweise bleibt allerdings unklar und das Verzerrungspotenzial wurde somit als hoch eingestuft.

Tabelle 4-78: Mortalität – weitere Unterlagen

Studie	Anzahl der während der Studie verstorbenen Patienten
V00400SB102	0
Compassionate Use Program	1
Hogeling et al.	(0) Keine genauen Angaben
Malik et al.	(0) Keine genauen Angaben

Im Rahmen des *Compassionate Use Programs* gab es einen Todesfall. Es handelte es sich dabei um ein Kind mit angeborener Gallengangsatresie und pulmonal-arterieller Hypertonie, das unter Narkose während einer Ösophagus-Varizen-Verödung verstarb. Der Zusammenhang mit Propranolol wurde als zweifelhaft eingestuft. Nähere Angaben sind im Report N°3 [25] beschrieben.

Die Ergebnisse der hier aufgeführten aus der Studie V00400SB102 und dem *Compassionate Use Program* lassen sich gut bezüglich der Morbidität auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie V00400SB102 wurde in Frankreich durchgeführt, ebenda haben 224 Ärzte Hemangirol® im Rahmen des *Compassionate Use Program* verordnet. Die Daten aus diesen beiden Quellen bilden die Untersuchung der Wirksamkeit bei insgesamt 336 Patienten²² ab. Obwohl es sich bei diesen beiden Quellen um keine randomisiert kontrollierte Studien handelt, bilden die Daten den medizinischen Versorgungsalltag sehr gut ab.

Die Angaben über die Mortalität gehen nicht eindeutig aus den Studien von Malik et al. und Hogeling et al. hervor.

4.3.2.3.2 Endpunkt Morbidität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

²² In der klinischen Studie V00400SB102 wurden 23 Patienten mit Hemangirol® behandelt. Im Rahmen des *Compassionate Use Programs* wurden bis zum Zeitpunkt der letzten Berichterstattung (13.04.2013) Daten von 313 Patienten erhoben.

Tabelle 4-79: Operationalisierung von Morbidität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
V00400SB102	<p>Die Morbiditätsendpunkte der Studie V00400SB102 waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige/ nahezu vollständige^a Rückbildung des Hämangioms im Vergleich zum Basiswert • Veränderung des Hämangioms im Vergleich zum vorherigen Besuch <p>Die Morbiditätsendpunkte wurden anhand qualitativer Beurteilungen des Prüfarztes und der Eltern der Patienten erhoben. Dabei sollten Angaben gemacht werden, ob eine Verbesserung (<i>improvement</i>), Stabilisierung (<i>stabilisation</i>) oder Verschlechterung (<i>worsening</i>) des Hämangioms stattfand.</p>
Compassionate Use Programm	<p>Der Morbiditätsendpunkt im <i>Compassionate Use Program</i> wurde durch die Angabe des Grundes für das Beenden der Behandlung operationalisiert und durch den Prüfarzt dokumentiert.</p> <p>Dabei wurde zwischen den folgenden Gründen für das Beenden der Behandlung unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gute Wirksamkeit des Präparates, Behandlungserfolg • Unzureichende Wirksamkeit des Präparates, Behandlungsmisserfolg • Auftreten von unerwünschten Ereignissen • Auftreten einer Kontraindikation • Andere (oder unbekannte) Gründe
Hogeling et al., 2011	<p>Die Morbidität wurde in der Studie von Hogeling et al. anhand der Änderung des Volumens und der Farbe des Hämangioms erhoben. Die Volumenmessungen wurden mittels einer von Tsang et al. beschriebenen Methode in Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 durchgeführt. Die Änderung der Farbe wurde mittels Fotografien durch einen verblindeten Auswerter in Wochen 0, 12 und 24 bestimmt.</p>
Malik et al., 2013	<p>Die Morbidität wurde in der Studie von Malik et al. anhand der (geometrischen) Änderung des Hämangioms erhoben.</p> <p>Die Änderung des Hämangioms wurde mithilfe der <i>Visual Analogue Skala</i> (VAS) zu den Zeitpunkten Tag 0, Tag 1, Tag 2, 1 Woche, 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate, 12 Monate und 18 Monate gemessen. Die Verbesserung des Hämangioms wurde anhand der Bilder durch 2 unabhängige verblindete Auswerter in die folgende Intervalle eingeteilt: 0-24%, 25-49%, 50-74%, 75-100%</p>
<p>^a Nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms lag vor, wenn leichte Formen der Teleangiektasie, Hautrötungen (Erythema), Verdickung oder Schwellung der Haut und/oder leichte Deformationen anatomischer Strukturen am betroffenen Areal vorzufinden waren.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-80: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidity“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB102	hoch	nicht ^a zutreffend	ja	ja	ja	hoch
Compassionate Use Programm	hoch	nicht ^a zutreffend	nicht ^a zutreffend	ja	ja	hoch
Hogeling et al. 2011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Malik et al. 2013	hoch	ja	unklar	ja	nein	hoch
^a Es handelt sich um kein(e) kontrolliert(e) Studie/Programm						

Bei der Studie V00400SB102 und bei dem *Compassionate Use Program* handelt es sich um keine randomisierten, kontrollierten Studien, somit weisen diese grundsätzlich einen hohen Verzerrungsgrad auf.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Morbidity“ in der Studie von Hogeling et al. ist als niedrig einzustufen, da es sich um eine randomisierte, kontrollierte, verblindete Studie handelt

Bei der Studie von Malik et al. handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, kontrollierte Studie, die allerdings nicht ausreichend verblindet war. Darüber hinaus ist die hohe Anzahl der Behandlungsabbrüche zu berücksichtigen. In der Propranolol-Gruppe beendeten nur 5 von 10 Patienten die Behandlung und in der Prednisolon-Gruppe nur 2 von 10. Die Wirksamkeitsergebnisse sind zugunsten von Propranolol überschätzt und somit hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Tabelle 4-81: Morbidität in der Studie V00400SB102 (Veränderung des Hämangioms im Vergleich zum vorherigen Besuch) – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Bewertung (%) (N=22)
Woche 1	
Verbesserung	19 (86,4)
Stabilisierung	3 (13,6)
Verschlechterung	0 (0)
Woche 2	
Verbesserung	19 (86,4)
Stabilisierung	3 (13,6)
Verschlechterung	0 (0)
Woche 4	
Verbesserung	21 (95,5)
Stabilisierung	1 (4,5)
Verschlechterung	0 (0)
Woche 8	
Verbesserung	18 (81,8)
Stabilisierung	4 (18,2)
Verschlechterung	0 (0)
Woche 12	
Verbesserung	16 (72,7)
Stabilisierung	6 (27,3)
Verschlechterung	0 (0)

Die Angaben für den Endpunkt „Veränderung des Hämangioms im Vergleich zum vorherigen Besuch“ wurden für 22 von 23 Patienten dokumentiert. Bereits in der ersten Woche wurde für die Mehrheit der Patienten unter Hemangirol® (86%) eine Verbesserung des Hämangioms vom behandelnden Arzt festgestellt. Am Ende der Behandlung lag bei 72,7% der Patienten der Hemangirol®-Gruppe eine Verbesserung und entsprechend bei 27,3% der Patienten eine Stabilisierung des Hämangioms vor.

Tabelle 4-82: Morbidität in der Studie V00400SB102 (Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms im Vergleich zum Basiswert) – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Bewertung (%)
Woche 1	
Responder	0 (0)
Non-Responder	22 (100)
Daten nicht vorhanden	1
Woche 2	
Responder	0 (0)
Non-Responder	22 (100)
Daten nicht vorhanden	1
Woche 4	
Responder	4 (18,2)
Non-Responder	18 (81,8)
Daten nicht vorhanden	1
Woche 8	
Responder	5 (22,7)
Non-Responder	17 (77,3)
Daten nicht vorhanden	1
Woche 12	
Responder	8 (36,4)
Non-Responder	14 (63,6)
Daten nicht vorhanden	1

Die Angaben für den Endpunkt „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms“ wurden für 22 von 23 Patienten dokumentiert. Der früheste Zeitpunkt, an dem der Endpunkt erreicht wurde, war in Woche 4. Zu diesem Zeitpunkt wiesen 4 Patienten (18,2%) eine vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms auf. Am Ende des Behandlungszeitraums (Woche 12) erreichten insgesamt 8 Patienten (36,4%) diesen Endpunkt.

Tabelle 4-83: Morbidität im Compassionate Use Programm (Gründe für den Behandlungsabbruch) – weitere Untersuchungen

Grund	Anzahl der Patienten, die aus diesem Grund die Behandlung beendeten (%) ^a
Gute Wirksamkeit	262 (83,7)
unzureichende Wirksamkeit	11 (3,5)
Unerwünschte Ereignisse	18 (5,8)
Auftreten einer Kontraindikation	11 (3,5)
andere/unbekannt	18 (5,8)

^a Dieser Endpunkt wurde im Rahmen des Programms von 313 Patienten erhoben, von denen die Angaben bis zum 13.04.2013 (6. Report) vorlagen.

Da es sich bei dem *Compassionate Use Program* streng genommen nicht um eine klinische Studie handelt, gab es keine präspezifizierten Endpunkte. Es wurden allerdings mithilfe eines entsprechenden Formulars die Gründe für den Abbruch der Hemangirol[®]-Behandlung dokumentiert. 262 von 313 Patienten (83,7%) beendeten die Behandlung aufgrund der guten Wirksamkeit von Hemangirol[®], was bedeutet dass bei diesen Probanden ein Behandlungserfolg verzeichnet wurde. Unzureichende Wirksamkeit wurde nur für 11 von 313 Patienten (3,5%) dokumentiert.

Tabelle 4-84: Morbidität in der Studie von Hogeling et al. (Änderung des Volumens) – weitere Untersuchungen

Studie	Änderung zum Basiswert		Änderung zwischen den Gruppen (Propranolol - Plazebo)	
		Mittelwert (% des Gesamtvolumens)	Mittelwert (%)	[95 % KI] p-Wert
Woche 4				
Hogeling et al., 2011	Plazebo (N = 20)	10,4		
	Propranolol (N = 18)	-25,1	-35,5 [-59,2;-11,9]	p=0,004

Woche 8			
Hogeling et al., 2011	Plazebo (N = 18)	5,1	
	Propranolol (N = 18)	-41,2	-46,3 [-75,2;-17,4] p=0,003
Woche 12			
Hogeling et al., 2011	Plazebo (N = 18)	17,9	
	Propranolol (N = 17)	-48,5	-66,4 [-127,5;-5,2] p=0,03
Woche 16			
Hogeling et al., 2011	Plazebo (N = 15)	-21,9	
	Propranolol (N = 18)	-52,6	-30,7 [-57,7;-3,7] p=0,03
Woche 20			
Hogeling et al., 2011	Plazebo (N = 55)	-23,7	
	Propranolol (N = 16)	-58,6	-34,8 [-66,2;-3,5] p=0,03
Woche 24			
Hogeling et al., 2011	Plazebo (N = 55)	-14,1	
	Propranolol (N = 18)	-60	-45,9 [-80,3;-11,4] p=0,01

Die Morbidität in der Studie von Hogeling et al. wurde anhand der Änderung des Hämangiommolumens im Vergleich zum Basiswert erhoben. Die Änderung des Volumens wurde in Prozent des Gesamtvolumens zum Basiswert angegeben. Zudem wurde der Unterschied der Volumenänderung zwischen den Gruppen dargestellt. Bereits in Woche 4

verkleinerte sich das initiale Hämangiomvolumen bei Patienten unter Hemangirol[®] um 25,1%. Bei Patienten der Plazebo-Gruppe wurde dagegen eine Vergrößerung des Hämangioms in den Wochen 4, 8 und 12 beobachtet. Somit war der Unterschied in der Änderung des initialen Hämangiomvolumens zwischen der Hemangirol[®]- und der Plazebo-Gruppe am größten in Woche 12 und betrug -66,4% zugunsten von Hemangirol[®]. Am Ende des Behandlungszeitraums wurde das Hämangiomvolumen bei Patienten der Hemangirol[®]-Gruppe im Durchschnitt um 60% reduziert, das Hämangiomvolumen bei Patienten der Plazebo-Gruppe nahm um nur 14,1% ab. Zu jedem Zeitpunkt der Endpunkterhebung war die Änderung des Hämangiomvolumens zwischen den Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich bei einem präspezifizierten Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 80%. Die Patienten wiesen Hämangiome unterschiedlicher Größen auf, so dass bei der Messung der Volumenänderung bei kleinen Hämangiomen eher eine signifikante Änderung (in Prozent des Gesamtvolumens) erreicht werden konnte, als bei den größeren.

Neben der Änderung des Hämangiomvolumens wurde in der Studie von Hogeling et al. auch die Änderung der Farbe des Hämangioms erhoben. Auf die Darstellung dieser Daten zur Bewertung des Zusatznutzens wird an dieser Stelle verzichtet.

Tabelle 4-85: Morbidität in der Studie von Malik et al. (geometrische Änderung des Hämangioms) – weitere Untersuchungen

Studie	Änderung zum Basiswert	
	Mittelwert (% vom Gesamtvolumen) ± SD (p-Wert)	
3 Monate		
Malik et al., 2013	Prednisolon	36,6±18,9 (p=0,061)
	Propranolol	58,2±19,5 (p=0,005)
6 Monate		
Malik et al., 2013	Prednisolon	46,9±26,8 (p=0,008)
	Propranolol	71,2±18,4 (p=0,005)
12 Monate		
Malik et al., 2013	Prednisolon	66,3±31,2 (p=0,072)
	Propranolol	85±11,3 (p=0,005)
18 Monate		
Malik et al., 2013	Prednisolon	66,6±41,6 (p=0,068)
	Propranolol	89,8±10,3 (p=0,02)

Die Morbidität in der Studie von Malik et al. wurde anhand der Änderung des Hämangioms im Vergleich zum Basiswert ausgewertet. Die Änderung des Volumens wurde in Prozent des Gesamtvolumens zum Basiswert angegeben. Zu jedem in der Tabelle 4-85 dargestellten Zeitpunkt der Endpunkterhebung lag eine signifikante Verkleinerung des Hämangioms bei den Patienten der Propranolol-Gruppe vor. Die größte Änderung des Hämangiomvolumens trat unter Propranolol nach 18 Monaten auf (89,8%±10,3%). Die Änderung des Hämangiomvolumens war bei den Patienten der Prednisolon-Gruppe nur zu dem Zeitpunkt 6 Monate statistisch signifikant (p=0,008). Die größte Änderung des Volumens trat unter Prednisolon nach 18 Monaten auf (66,6%±41,6%). Diese Änderung ist jedoch statistisch nicht signifikant (p=0,068), was sich dadurch erklären lässt, dass nur 2 Patienten unter Prednisolon die Studie beendet haben.

Neben der Änderung des Hämangiomvolumens wurde in der Studie von Malik et al. auch die Änderung der Farbe des Hämangioms erhoben. Auf die Darstellung dieser Daten zur Bewertung des Zusatznutzens wird an dieser Stelle verzichtet.

Die Ergebnisse der hier aufgeführten Studien und Programme bezüglich der Morbidität lassen sich nur zum Teil auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie V00400SB102 wurde in Frankreich durchgeführt, ebenda haben 224 Ärzte Hemangiol® im Rahmen des *Compassionate Use Program* verordnet. Die Daten aus diesen beiden Quellen bilden die Untersuchung der Wirksamkeit bei insgesamt 336 Patienten²³ ab. Obwohl es sich bei diesen beiden Quellen um keine randomisierte kontrollierte Studien handelt, bilden die Daten den medizinischen Versorgungsalltag sehr gut ab und liefern zusätzliche Aussagen über den Behandlungserfolg von Hemangiol® bei Kindern mit infantilem proliferativem Hämangiom, welches lebens- oder funktionsbedrohend ist oder eine Gefahr bleibender Narben darstellt. Bei den aus dem *Compassionate Use Program* generierten Daten ist zu beachten, dass die Altersverteilung der im Rahmen diesen Programms behandelten Patienten sehr heterogen ist: das jüngste behandelte Kind war 1 Tag alt, das älteste 6,2 Jahre, das durchschnittliche Alter der insgesamt ausgewerteten 905 Patienten betrug 5,7 Monate. Somit entsprach das Alter der Patienten des *Compassionate Use Programs* nicht immer dem im Anwendungsgebiet formulierten Alter. Die Behandlung von Hämangiomen mit Hemangiol® im frühen Kindesalter (gemäß dem Anwendungsgebiet) geht vermutlich mit einer höheren Wirksamkeit einher, sodass die Ergebnisse aus dem *Compassionate Use Program* wahrscheinlich zuungunsten von Hemangiol® unterschätzt sind.

Überträgt man die in der Studie von Malik et al. beschriebenen Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, so ist zu beachten, dass die Behandlung von infantilen proliferativen Hämangiomen mit Prednisolon laut der S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“ nur additiv bei fehlenden therapeutischen Alternativen empfohlen wird. Darüber hinaus wurde diese Studie in Indien durchgeführt, es ist davon auszugehen, dass der dortige Versorgungskontext sich von dem deutschen unterscheidet.

Die Ergebnisse der Studie von Hogeling et al, welche in Australien durchgeführt wurde, lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3 Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

²³ In der klinischen Studie V00400SB102 wurden 23 Patienten mit Hemangiol® behandelt. Im Rahmen des *Compassionate Use Programs* wurden bis zum Zeitpunkt der letzten Berichterstattung (13.04.2013) Daten von 313 Patienten erhoben.

Tabelle 4-86: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
V00400SB102	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Als ein unerwünschtes Ereignis ist jede unerwünschte Änderung des Zustandes des Patienten im Vergleich zum Basiswert definiert, unabhängig davon ob diese durch die Behandlung verursacht wurde oder nicht. Die unerwünschten Ereignisse wurden als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis operationalisiert. Eine Verschlimmerung des Hämangioms wurde nicht als ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert, es sei denn, das Hämangiom war lebensbedrohend und wurde als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse wurden anhand der Angaben der Eltern mithilfe nicht-suggestiven Fragen des Prüfarztes oder anhand der Untersuchungsergebnisse des Prüfarztes zu jedem Besuch im Prüfzentrum dokumentiert. Folgende Angaben wurden erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung (Symptomatik, Anzeichen, Diagnose) • Schweregrad (leicht/mäßig/schwer) • Zeitpunkt (Datum, Uhrzeit) des Auftretens und die Dauer • Ausgang/Folgen und unternommene Maßnahmen (z.B. keine/Änderung der Dosierung/Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung) • Zusammenhang mit der Behandlung (aus der Sicht des Arztes: vermutet/nicht vermutet/ Angaben unzureichend) • Einstufung als schwerwiegendes Ereignis: ja/nein <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</u></p> <p>Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis operationalisiert. Als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes Ereignis definiert, welches</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führt • lebensbedrohend ist • zu einer dauerhaften Behinderung oder Invalidität führt • eine Hospitalisierung des Patienten (oder eine Verlängerung dieser) erforderlich macht • zu Geburtsfehlern führen (hier nicht zutreffend) <p>Weitere unerwünschte Ereignisse (wie Krebs, abweichende Laborwerte) werden wie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gehandhabt, wenn der Schweregrad vom Prüfarzt so eingestuft wird.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig davon, ob durch die Behandlung verursacht oder nicht, mussten innerhalb von 24 Stunden an Pierre Fabre berichtet werden. Die Dokumentation gleicht der der unerwünschten Ereignisse (AEs)</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten</u></p> <p>Die unerwünschten Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch führten, wurden als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem solchen unerwünschten Ereignis operationalisiert.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u></p> <p>Als ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, ist ein unerwünschtes Ereignis definiert, welches aufgrund der bestehenden Erfahrungen oder in Bezugnahme auf den Wirkmechanismus (Betarezeptorblocker) ein besonderes Risiko darstellen kann.</p> <p>Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt. Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem solchen unerwünschten Ereignis operationalisiert.</p>

Compassionate Use Programm	Als ein unerwünschtes Ereignis ist jede unerwünschte Änderung des Zustandes des Patienten im Vergleich zum Basiswert definiert, unabhängig davon ob diese durch die Behandlung verursacht wurde oder nicht. Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden vom behandelnden Arzt dokumentiert. Zusätzlich machte der behandelnde Arzt Angaben darüber, ob das unerwünschte Ereignis im kausalen Zusammenhang mit der Hemangiol®-Behandlung steht.
Hogeling et al., 2011	Die unerwünschten Ereignisse wurden als Gesamtrate dokumentiert. Zusätzlich erfolgten Angaben, ob ein unerwünschtes Ereignis als schwerwiegend gewertet wurde und ob ein Ereignis zum Behandlungsabbruch führte. Darüber hinaus wurden die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse protokolliert, welche als Hypotonie, Bradykardie, Hypoglykämie, Bronchospasmen, Schlafstörungen, Hyperkaliämie und gastrointestinale Beschwerden (Durchfall) definiert wurden.
Malik et al., 2013	Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen wurden dokumentiert. Es wurde nicht nach Schweregrad des Ereignisses differenziert. Die Verschlechterung des Hämangioms wurde auch als ein unerwünschtes Ereignis gewertet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-87: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
V00400SB102	hoch	nicht ^a zutreffend	ja	ja	ja	hoch
Compassionate Use Programm	hoch	nicht ^a zutreffend	nicht ^a zutreffend	ja	ja	hoch
Hogeling et al. 2011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Malik et al. 2013	hoch	nein	unklar	ja	nein	hoch
^a Es handelt sich um kein(e) kontrolliert(e) Studie/Programm						

Bei der Studie V00400SB102 und bei dem *Compassionate Use Program* handelt es sich um keine randomisierten, kontrollierten Studien, somit weisen diese grundsätzlich einen hohen Verzerrungsgrad auf.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie von Hogeling et al. ist als niedrig einzustufen, da es sich um eine randomisierte, kontrollierte,

verblindete Studie handelt. Bei der Studie von Malik et al. handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, kontrollierte Studie, die allerdings nicht ausreichend verblindet war. Darüber hinaus ist die hohe Anzahl der Behandlungsabbrüche zu berücksichtigen. In der Propranolol-Gruppe beendeten nur 5 von 10 Patienten die Behandlung und in der Prednisolon-Gruppe nur 2 von 10. Die Ergebnisse sind hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-88: Unerwünschte Ereignisse in der Studie V00400SB102 – weitere Untersuchungen

Unerwünschte Ereignisse	Anzahl (N=23) (%)
Patienten, mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	21 (91,3)
Patienten, mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	1 (4,3)
Patienten, mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zum Behandlungsabbruch führte	0 (0)
Patienten, mit mindestens einem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse	15 (65,2)

In der Studie V00400SB201 von Pierre Fabre traten bei 21 von 23 Patienten (91,3%) unter Hemangiol[®] unerwünschte Ereignisse auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nur bei einem Patienten auf (4,3%), diese waren Weinkrämpfe, Blässe und Mittelohrentzündung. Keine von diesen unerwünschten Ereignissen führte zum Abbruch der Behandlung oder stand nach Ansicht des Prüfarztes im direkten Zusammenhang mit Hemangiol[®]. Insgesamt traten bei 15 Patienten 24 unerwünschte Ereignisse vom besonderen Interesse auf, wobei Schlafstörungen am häufigsten (7 von 24, 30,4%) vorkamen. Unterteilt man die unerwünschten Ereignisse in der Studie V00400SB102 nach Systemorganklassen (SOC), so war die Gruppe der „Infektionen und parasitärer Erkrankungen“ am häufigsten vertreten (10 von 24 (47,8%)).

Tabelle 4-89: Unerwünschte Ereignisse im Compassionate Use Program – weitere Untersuchungen

Unerwünschte Ereignisse	Anzahl (N=922)
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	85
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	24
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse die im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen	133
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse die im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen	36
Lebensbedrohende unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	1

Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen im Rahmen des *Compassionate Use Programs* hat eine sehr große Bedeutung, da dadurch das Sicherheitsprofil von Hemangiol® in einer sehr großen Patientenpopulation abgebildet werden kann. Insgesamt wurden bis zur letzten Berichterstattung (13.04.2013) für 922 Patienten, die im Rahmen des CUPs mit Hemangiol® behandelt wurden die unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Es traten insgesamt 85 unerwünschte Ereignisse auf, wovon 24 als schwerwiegend eingestuft wurden. Darüber hinaus wurden 133 unerwünschte Ereignisse berichtet, die im kausalen Zusammenhang mit der Hemangiol®-Behandlung stehen, wovon 36 als schwerwiegend eingestuft wurden. Unterteilt man diese unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklassen (SOC), so traten die meisten davon (31 von 133, 23%) in der Kategorie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf“. Von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist die Mehrzahl (9 von 36, 25%) der gleichen Kategorie zuzuordnen. Es wurde außerdem ein lebensbedrohender Fall berichtet, wobei es sich um akutes Herzversagen handelte.

Tabelle 4-90: Unerwünschte Ereignisse in der Studie von Hogeling et al., 2011 – weitere Untersuchungen

Unerwünschte Ereignisse	Anzahl	
	Propranolol	Plazebo
Gesamtrate	12	5
Bronchiolitis	4	1
Schlafstörungen	2	2
Periphere Kälte	1	0
Infektionen	2	0
Gastrointestinale Beschwerden	1	0
Untersuchungen (Alkalische Phosphatase)	1	0
Ulzeration des Hämangioms	1	1
Funktionsbedrohendes Hämangiom (Gefährdung des Sehens)	0	1

Während der von Hogeling et al. beschriebenen Studie wurden unter Propranolol insgesamt 12 und unter Plazebo (abwartendes Vorgehen) 5 unerwünschte Ereignisse berichtet. Das häufigste unerwünschte Ereignis war die Bronchiolitis, die bei 4 Kindern der Propranolol-Gruppe und bei einem Kind der Plazebo-Gruppe aufgetreten ist. Am zweithäufigsten (bei jeweils 2 Kindern aus jeder Gruppe) traten Schlafstörungen auf. 3 unerwünschte Ereignisse führten zum Abbruch der Behandlung: aufgrund einer Atemwegsinfektion in der Propranolol-Gruppe, aufgrund einer Hornhautverkrümmung in der Plazebo-Gruppe und aufgrund einer Ulzeration in der Plazebo-Gruppe.

Als sonstiger Aspekt bezüglich des Verzerrungspotenzials sind die kleinen Patientengruppen zu nennen: 19 in der Propranolol- und 20 in der Plazebo-Gruppe, wovon aber 5 die Behandlung abgebrochen haben. 3 Patienten der Plazebo-Gruppe brachen die Behandlung aufgrund der Unwirksamkeit ab und flossen damit nicht in die Auswertung der unerwünschten Ereignisse mit ein. Somit ist das Ergebnis zuungunsten von Hemangirol® leicht verzerrt.

Tabelle 4-91: Unerwünschte Ereignisse in der Studie von Malik et al., 2013 – weitere Untersuchungen

Unerwünschte Ereignisse ^a	Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis
Propranolol	2
Hypoglykämie	1
Schlafstörungen	1
Prednisolon	9
Cushing-Syndrom-ähnliches Aussehen (Mondgesicht, Stammfettsucht)	5
Gastrointestinale Beschwerden	3
Wachstum des Hämangioms	3
^a Der Studienarm, der mit der Kombination der beiden Wirkstoffe behandelt wurde ist hier nicht gezeigt. Dargestellt sind nur die für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Studienarme.	

Während der von Malik et al. beschriebenen Studie traten in der Propranolol-Gruppe bei 2 Kindern unerwünschte Ereignisse auf. Es handelte sich um Hypoglykämie bei einem Patienten und um Schlafstörungen bei einem anderen. Bei keinem der beiden Kinder wurde die Behandlung mit Propranolol aufgrund dieser unerwünschten Ereignisse beendet. In der Prednisolon-Gruppe gab es 9 Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis. Das am häufigsten aufgetretene unerwünschte Ereignis war das für die Behandlung mit Kortikosteroiden sehr typische Cushing-Syndrom-ähnliche Aussehen (Vollmondgesicht, kräftiger Rumpf, dünne Arme und Beine). In der Studie von Malik et al. wurde das erneute Wachstum des Hämangioms sowie das fortschreitende Wachstum trotz der aktiven Behandlung als unerwünschtes Ereignis definiert. Solche sind bei 3 Patienten in der Prednisolon-Gruppe aufgetreten, davon musste ein Patient die Behandlung aufgrund der Ulzerationen beenden.

Die Ergebnisse der hier aufgeführten Studien und Programme hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse lassen sich nur zum Teil auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie V00400SB102 wurde an in Frankreich durchgeführt, ebenda haben 224 Ärzte Hemangirol[®] im Rahmen des *Compassionate Use Program* verordnet. Mithilfe dieser beiden Quellen wurden unerwünschte Ereignisse unter Hemangirol[®] für insgesamt 336 Patienten²⁴ dokumentiert. Obwohl es sich bei diesen beiden Quellen um keine randomisierte kontrollierte Studien handelt, bilden die Daten den medizinischen Versorgungsalltag sehr gut ab und liefern zusätzliche Aussagen über das Sicherheitsprofil von Hemangirol[®] bei Kindern mit infantilem proliferativem Hämangiom, welches lebens- oder funktionsbedrohend ist oder eine Gefahr bleibender Narben darstellt. Bei den aus dem *Compassionate Use Program*

²⁴ In der klinischen Studie V00400SB102 wurden 23 Patienten mit Hemangirol[®] behandelt. Im Rahmen des *Compassionate Use Programs* wurden bis zum Zeitpunkt der letzten Berichterstattung (13.04.2013) Daten von 313 Patienten erhoben.

generierten Daten ist zu beachten, dass die Patientenpopulation heterogen ist. Bei 80,7% der Patienten wurde das Hämangiom vor der Aufnahme in das Programm nicht behandelt. Die restlichen 19,3% erhielten systemische oder lokale Behandlungen für das Hämangiom (darunter auch Propranolol oder andere Betablocker, Kortikosteroide oder auch Arzneimittel-Kombinationen).

Überträgt man die in der Studie von Malik et al. beschriebenen Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, so ist zu beachten, dass die Behandlung von infantilen proliferativen Hämangiomen mit Prednisolon laut der S2k-Leitlinie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“ nur additiv bei fehlenden therapeutischen Alternativen empfohlen wird. Darüber hinaus wurde diese Studie in Indien durchgeführt, es ist davon auszugehen, dass der dortige Versorgungskontext sich von dem deutschen unterscheidet.

Die Ergebnisse der Studie von Hogeling et al, welche in Australien durchgeführt wurde, lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.***

In der Studie V00400SB102 sowie in den Studien von Hogeling et al. und Malik et al. wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Anzahl der eingeschlossenen Patienten dafür zu klein und somit ungeeignet ist. Im Rahmen der Datenauswertung aus dem *Compassionate Use Program* wurde ebenfalls keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da die Patienten mit unterschiedlichen Dosierungen von Hemangiol® und für unterschiedliche Dauer behandelt wurden und die Probandenpopulationen somit sehr heterogen und für eine Subgruppenanalyse nicht geeignet sind.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

An dieser Stelle werden die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen aus den im Abschnitt 4.3.2.3 vorgelegten Unterlagen zusammengefasst, die zusätzlich zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden:

- Studie V00400SB102
- *Compassionate Use Program*
- randomisiert kontrollierte Studie von Hogeling et al.
- randomisiert kontrollierte Studie von Malik et al

Die oben genannten Unterlagen schließen unter anderem Patienten mit funktionsbedrohenden und ulzerierten Hämangiomen mit ein.

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI] ^d p-Wert	Ergebnis
Mortalität			
V00400SB102	Anzahl während der Studie verstorbener Patienten	-	-
Compassionate Use Programm	Anzahl während der Studie verstorbener Patienten	-	1 Todesfall, der kausale Zusammenhang zu der Behandlung wird angezweifelt
Hogeling et al.	Anzahl während der Studie verstorbener Patienten	-	-
Malik et al.	Anzahl während der Studie verstorbener Patienten	-	-
Morbidität			
V00400SB102	Behandlungserfolg, definiert als vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms“ in Woche 12	-	36,4%
	Verbesserung des Hämangioms im Vergleich zum vorherigen Besuch in Woche 12	-	72,7%
Compassionate Use Programm	Gründe für das Behandlungsende	-	Gute Wirksamkeit der Behandlung 83,7%
Hogeling et al.	Änderung des Volumens des Hämangioms im Vergleich zum Basiswert	MD = -35,5 [-59,2;-11,9] p=0,004	Signifikant größere Reduktion des Hämangiomvolumens im Vergleich zum abwartenden Vorgehen
Malik et al.	Änderung des Volumens des Hämangioms im Vergleich zum Basiswert nach 18 Monaten	Propranolol 89,8±10,3 p=0,02	Signifikante Reduktion des Hämangiomvolumens
		Prednisolon 66,6±41,6 p=0,068	Keine signifikante Reduktion des Hämangiomvolumens

Unerwünschte Ereignisse			
V00400SB102	Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	91,3%	-
	Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	4,3%	-
	Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse	65,2%	-
Compassionate Use Programm	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	N=85	-
	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	N=24	-
	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen	N=133	-
	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen	N=36	-
	Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	N=1	-
Hogeling et al.	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Propranolol N=12	-
		Plazebo N=5	
Malik et al.	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Propranolol N=2 Prednisolon N=9	weniger unerwünschte Ereignisse unter Propranolol

Mortalität

Während der Studie V00400SB102 sowie in den Studien von Hogeling et al. und Malik et al. gab es keine verstorbenen Patienten.

Im *Compassionate Use Program* gab es einen Todesfall, der kausale Zusammenhang zur Behandlung mit Hemangirol[®] ist anzuzweifeln.

Morbidität

In der einarmigen Studie V00400SB102 von Pierre Fabre wurde unter Hemangirol[®] bei 72,7% der Kinder, für die ein abwartendes Vorgehen nicht mehr infrage kommt, in Woche 12 eine Verbesserung des Hämangioms beobachtet, die Stabilisierung des Hämangioms wurde bei den restlichen 27,3% der Patienten erreicht. Bei keinem der Patienten wurde im Laufe der Studie eine Verschlechterung des Hämangioms festgestellt. 36,4% der behandelten Kinder erreichten eine vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 12. Diese Heilungsrate entspricht den Ergebnissen der Studie V00400SB201. Dort wurde in Woche 12 eine Kaplan-Meier-Rate von 41,2% in der Hemangirol[®]-Gruppe erreicht (siehe Tabelle 4-24)

83,7% der im Rahmen des *Compassionate Use Programs* behandelten Kinder beendeten die Hemangirol[®]-Therapie aufgrund der guten Wirksamkeit.

In den Studien von Hogeling et al. und Malik et al. wurde die Änderung des Hämangioms anhand quantitativer Endpunkte dargestellt. Ähnlich wie in der Studie V00400SB201 konnte hier eine Überlegenheit der Propranolol-Behandlung gezeigt werden.

In der Studie von Hogeling et al. nahm bei Patienten unter Propranolol das Volumen der Hämangiome bis zur Woche 24 im Schnitt um 60% ab, die Patienten unter abwartendem Vorgehen wiesen eine Volumenänderung von nur 14,1% auf, somit ergab sich eine Mittelwertsdifferenz:

MD = -45,9 (95% KI:[-80,3;-11,4])

In der Studie von Malik et al. wurde die Überlegenheit von Propranolol gegenüber Prednisolon gezeigt. In dieser Studie wurde eine durchschnittliche Volumenänderung der mit Propranolol behandelten Hämangiome von 89,8±10,3% und der mit Prednisolon behandelten Hämangiome von 66,6±41,6 nach 18 Monaten festgestellt.

Studie V00400SB102 und das *Compassionate Use Program* zeigen die gute Wirksamkeit von Hemangirol[®] auch für die Patienten mit funktionsbedrohenden und/oder ulzerierten Hämangiomen. Die Studien von Hogeling et al. und Malik et al. belegen die Überlegenheit von Propranolol hinsichtlich der Morbidität gegenüber den Komparatoren: abwartendes Vorgehen und Prednisolon für ebendiese Patientenpopulation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den im vorliegenden Dossier dargestellten Quellen wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Säuglingen erhoben.

Unerwünschte Ereignisse

Den weiteren Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) konnten zusätzliche Angaben zum Sicherheitsprofil von Hemangirol[®] entnommen werden. Im Rahmen des *Compassionate Use*

Program wurden für 922 mit Hemangiol[®] behandelte Kinder unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Insgesamt sind seit Beginn des Programms (13.04.2010) 279 unerwünschte Ereignisse aufgetreten, wovon 133 vermutlich im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung standen. 36 dieser 133 unerwünschten Ereignisse waren schwerwiegend. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse sowie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zugeordnet.

In der Studie V00SB102 traten insgesamt 23 unerwünschte Ereignisse auf, 15 davon waren von besonderem Interesse und nur eins wurde als schwerwiegend eingestuft. Auch hier war die am meisten vertretene Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.

Während der von Hogeling et al. beschriebenen Studie wurden unter Propranolol insgesamt 12 und unter abwartendem Vorgehen 5 unerwünschte Ereignisse berichtet. Das häufigste unerwünschte Ereignis war die Bronchiolitis, die bei 4 Kindern der Propranolol-Gruppe und bei einem Kind der Kontrollgruppe aufgetreten ist. Am zweithäufigsten (bei jeweils 2 Kindern aus jeder Gruppe) traten Schlafstörungen auf. 3 unerwünschte Ereignisse führten zum Abbruch der Behandlung, nur eines davon bei einem Patienten der Propranolol-Gruppe.

Während der von Malik et al. beschriebenen Studie traten in der Propranolol-Gruppe bei 2 Kindern unerwünschte Ereignisse auf. Es handelte sich um Hypoglykämie bei einem Patienten und um Schlafstörungen bei einem anderen. Bei keinem der beiden Kinder wurde die Behandlung mit Propranolol aufgrund dieser unerwünschten Ereignisse beendet. In der Prednisolon-Gruppe gab es 9 Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis.

Die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen tragen zur Dokumentation des Sicherheitsprofils von Hemangiol[®]/ Propranolol bei und sind den Angaben aus der Studie V00400SB201 ähnlich. Auch dort traten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ am häufigsten auf.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Der Nachweis des Zusatznutzens setzt sich zusammen aus den Aussagen der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.3 vorgelegten Unterlagen:

- Randomisiert kontrollierte Studie V00400SB201
- V00400SB102
- Compassionate Use Program

- Aus der systematischen Literaturrecherche resultierende Treffer (RCTs)

Diese Unterlagen wurden bei der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Hemangirol® im Anwendungsgebiet „proliferative infantile Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern:

- 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)“.

Mit der Studie V00400SB201 liegt eine randomisiert kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie mit niedrigem Verzerrungspotential und hoher Evidenz vor. Bei der Endpunkterhebung wurden adäquate Maßnahmen getroffen, um das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene niedrig zu halten. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Validität der Ergebnisse zum primären Endpunkt: Behandlungserfolg, definiert als „vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms“. Die in dieser Studie erhobenen Daten weisen eine eindeutige Effektrichtung bezüglich der Morbidität auf.

Die zusätzlich im Abschnitt 4.3.2.3 vorgelegten Unterlagen sind zum Teil von geringerer Evidenz, da die nicht kontrollierten Studien potenziell als hoch verzerrt einzustufen sind. Diese weiteren Unterlagen erlauben jedoch die Extrapolation der in der Studie V00400SB201 erhobenen Daten auf eine breitere Patientenpopulation

Die Studienmethodik und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse sind in den Anhängen 4-E und 4-F im Detail dokumentiert. Die genaue Begründung der Wahl der vorgelegten Unterlagen ist in 4.5.2 ausführlich beschrieben.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen
- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen belegbar
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

4.4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 4-93: Zusammenfassung der Ergebnisse, aus denen sich der Zusatznutzen von Hemangirol[®] ableitet.

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI] ^d p-Wert ^a	Ergebnis
Mortalität		
Anzahl während der Studie verstorbenen Patienten	nicht zutreffend	Im Bereich der Mortalität konnte für keine der Interventionen ein patientenrelevanter Vorteil oder ein größeres Risiko abgeleitet werden
Morbidität		
Behandlungserfolg, definiert als „vollständige/nahezu Vollständige“ Rückbildung des Hämangioms in Woche 24	RR=16,61 KI: [4,222;65,34] p<0,0001	Signifikant höherer Anteil an Patienten, die geheilt wurden, bessere Wirksamkeit
Zeit bis zur vollständigen/nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms	Hemangirol [®] : KM-Rate (W12): 41,2% Plazebo: KM-Rate (W12): 8,3%	Höhere Heilungsrate, bessere Wirksamkeit auch zum früheren Zeitpunkt
Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms	Hemangirol [®] : KM-Rate (W5): 72,7% Plazebo: KM-Rate (W5): 5,4%	Früherer Rückbildungsbeginn

Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms	MD -0,151 cm [-0,518; 0,216] p = 0,4204	Keine signifikante Überlegenheit
Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms	MD -1,671 cm ² [-2,629; -0,713] p = 0,0006	Signifikant größere Reduktion der Flächenausdehnung des Hämangioms
Änderung der Farbe des Hämangioms	MD -7,315 dE*2000 [-9,982; -4,648] p < 0,0001	Signifikante Änderung der Farbe des Hämangioms
Frühzeitiger Therapieabbruch (kumulativ bis Woche 20)	RR 0,180 [0,102; 0,316] p < 0,0001	Signifikant weniger Therapieabbrüche
Frühzeitiger Abbruch der Behandlung wegen Unwirksamkeit der Behandlung	RR 0,152 [0,078; 0,294] p < 0,0001	Signifikant weniger Abbrüche wegen Unwirksamkeit der Behandlung
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	RR 1,275 [1,086; 1,497] p = 0,003	Signifikant höhere Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen
Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (SAE)	RR 1,089 [0,283; 4,186] p = 0,9011	Kein signifikanter Unterschied
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	RR 0,272 [0,071; 1,047] p = 0,0583	Kein signifikanter Unterschied

Unerwünschte Ereignisse vom besonderen Interesse		
Schlafstörungen	RR 3,812 [0,4813;30,19] p = 0,205	Kein signifikanter Unterschied
Durchfall	RR 2,178 [0,4791;3,902] p = 0,3136	Kein signifikanter Unterschied
Bronchitis	RR 1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587	Kein signifikanter Unterschied
Hypotonie	RR 0,183 [0,008; 4,418] p = 0,2958	Kein signifikanter Unterschied
Hypoglykämie	RR 1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587	Kein signifikanter Unterschied
Bronchospasmen	RR 0,545 [0,035; 8,538] p = 0,6651	Kein signifikanter Unterschied
Bradykardie	RR 1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587	Kein signifikanter Unterschied

Mortalität

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

Morbidität

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

Dieser Heilungseffekt korrespondiert mit statistisch signifikant selteneren frühzeitigen Therapieabbrüchen (bis Woche 20) sowie statistisch signifikant selteneren frühzeitigen Abbrüchen der Behandlung wegen Unwirksamkeit der Behandlung. Da das abwartende Vorgehen die einzige Therapiealternative ist, die – formal gesehen – als patientenindividuell ausgerichtete Behandlung in Frage kommt, resultiert aus der nachgewiesenen Heilung nach § 5 Absatz 7 Satz 2 Nr. 1 AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen für Hemangiol® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Lebensqualität

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

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Endpunkte

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

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

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

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

Für Patienten mit proliferativem infantilem Hämangiom hohen Schweregrades zeigen die Ergebnisse aus der einarmigen Studie V00400SB102 und dem *Compassionate Use Program*, dass Hemangirol[®] auch bei diesen zu einer Heilung führt. Von 313 Patienten liegen bisher Daten vor, von denen gaben 83,7% an, die Behandlung wegen guter Wirksamkeit beendet zu haben. In der Studie V00400SB102 wurde bei 72,7% der Kinder eine Verbesserung des Hämangioms in Woche 12 vom Prüfarzt festgestellt, 36,4% der Kinder waren in der Woche 12 bereits geheilt. Die in Abschnitt 4.3.2.3. dargestellte randomisiert kontrollierte Studie von Hogeling et al. zeigt den Behandlungserfolg von Propranolol in der durchschnittlichen Dosierung von 2 mg/kg KG/Tag für Kinder mit funktionsbedrohenden Hämangiomen. In der randomisiert kontrollierten Studie von Malik et al. wurde die Überlegenheit von Propranolol in der individuellen Dosierung 1-4 mg/kg KG/Tag gegenüber Prednisolon für Kinder mit Hämangiomen hohen Schweregrades gezeigt.

Daraus ist zu schließen, dass Hemangirol[®] bei Patienten mit infantilem Hämangiom eines hohen Schweregrades sicher, wirksam und verträglich ist. Das spiegelt auch die Einschätzung der EMA wider, die eine Zulassung für Hemangirol[®] auf Basis der Studie V00400SB201, dem *Compassionate Use Program* und den Erfahrungsberichten aus der medizinischen Fachliteratur erteilt und folglich das Anwendungsgebiet für proliferative infantile Hämangiome, die eine systemischen Therapie erfordern, festlegte.

4.4.2.2 Heilung als Gefahrenabwehr

Die Heilung eines infantilen Hämangioms, das einer systemischen Therapie bedarf, stellt eine konkrete Gefahrenabwehr dar, denn eine mögliche funktionsbedrohende oder ulzerierte Entwicklung des Hämangioms wird proaktiv vermieden.

Dieser Sachverhalt wurde auch im Beratungsgespräch, das Pierre Fabre am 13.09.2013 mit dem G-BA geführt hat, besprochen. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2013-B-067) führt der G-BA aus, dass zur Darstellung der „Abwehr drohender Gefahren durch Vermeidung von Symptomen“ zu zeigen ist, in wieviel Prozent der Fälle eines infantilen Hämangioms, das einer systemischen Therapie bedarf, sich eine klinisch relevante Systematik entwickelt und daraus ableitend inwiefern sich das Risiko durch die Gabe von Propranolol reduziert.

Ein infantiles Hämangiom von einem hohen Schweregrad ist durch seine Funktionsbedrohung eine Gefahr für die Gesundheit des Kindes und seine altersgerechte Entwicklung. Denn das Hämangiom behindert durch seine Lage an Sinnesorganen wie Auge, Nase oder Mund beispielsweise die Sehfähigkeit, die Atmung oder die Nahrungsaufnahme des Kindes klinisch relevant. Ein solches Hämangiom bedarf einer systemischen Therapie und es ist offensichtlich, dass die Behandlung dieser Hämangiome immer eine erfolgreiche

Gefahrenabwehr durch Vermeidung von Symptomen darstellt. Gleiches gilt für lebensbedrohliche infantile Hämangiome und für ulzerierte Hämangiome.

Bei infantilen Hämangiomen eines moderaten Schweregrades ist der Zusammenhang zwischen einer systemischen Therapie und der Abwehr drohender Gefahren durch Vermeidung von Symptomen nicht direkt offensichtlich. Die Entwicklung des infantilen Hämangioms und damit die mögliche, zukünftig akute Gefährdung ist im Einzelfall nur schwer vorherzusagen[26]. Beobachtungsstudien über die zukünftige Entwicklung von infantilen Hämangiomen eines moderaten Schweregrads, die einer systemischen Therapie bedürfen, sind ethisch nicht zulässig, weil dies erfordern würde, den Patienten eine notwendige und wirksame Behandlung zu verweigern, um den Gefahren Eintritt, z.B. die eine Funktionsbeeinträchtigung oder eine Ulzeration, zu beobachten.

Indirekt ist Rückschluss auf eine Abwehr drohender Gefahren durch die Behandlung mit Hemangiol® möglich.

Aufgrund der Besonderheiten des Krankheitsbildes und dem von der EMA festgesetzten Komparator kommt den Regelungen zum Studienabbruch besondere Bedeutung zu.

In der Zulassungsstudie V00400SB201, die Hemangiol mit einem abwartenden Vorgehen vergleicht, musste gemäß den Studienvorgaben der Prüfarzt immer dann die Behandlung abbrechen, wenn sich die Behandlung als nicht wirksam erwies und hieraus eine akute Gefährdung des Kindes resultierte, die die Einleitung einer Therapiealternative erforderlich machte.

Durch den Prüfarzt aufgrund von mangelnder Wirksamkeit abgebrochene Behandlungen sind als eigener Endpunkt dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8). Danach wurden im Placeboarm 32 von 55 Behandlungen (= 58,2%) vom Prüfarzt aufgrund von mangelnder Wirksamkeit abgebrochen. 22 der 32 Patienten (22 von 55 = 40% der Behandelten), die im Placeboarm wegen Unwirksamkeit nach Entscheidung des Behandlers ausgeschieden sind, haben eine neue Therapie des infantilen Hämangioms begonnen. Danach entwickelt 40% der infantilen Hämangiome eines moderaten Schweregrades, die einer systemischen Therapie bedürfen, unter abwartendem Vorgehen eine akute Gefahr, die einen Studienabbruch und die Einleitung einer alternativen Therapie nach den Vorgaben der Zulassungsbehörden erfordern[26]. Die relative Häufigkeit für diese Patienten beträgt 0,4.

Unter Hemangiol® wurden hingegen 9 von 102 Behandlungen (= 8,8%) vom Prüfarzt aufgrund von mangelnder Wirksamkeit abgebrochen. 8 der 9 Patienten (8 von 102 = 7,8% der Behandelten), die im Hemangiol®-Arm wegen Unwirksamkeit nach Entscheidung des Behandlers ausgeschieden sind, haben eine neue Therapie des infantilen Hämangioms begonnen. Die relative Häufigkeit beträgt 0,08.

Damit senkt Hemangiol® das relative Risiko einer akuten, zukünftigen Gefahr des Patienten um 0,196 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Risikodifferenz beträgt $0,4 - 0,08 = 0,32$ und ist statistisch signifikant.

Tabelle 4-94: Erneute Behandlung nach frühzeitigem Behandlungsabbruch^c

Studie		Anzahl der Patienten, die die Behandlung frühzeitig aufgrund von Unwirksamkeit abgebrochen haben n (%)	Anzahl der Patienten, mit erneuter Behandlung nach frühzeitigem Behandlungsabbruch n (%)	RR [95 % KI] p-Wert ^a	OR [95 % KI] p-Wert ^a	RD [95 % KI] p-Wert ^a
V00400						
SB201	Plazebo (N = 55) ^b	32 (58,2)	22 (40)			
	Hemangirol [®] (N = 102) ^b	9 (8,8)	8 (7,8)	0,1961 [0,09357; 0,4109] p < 0,0001	0,1277 [0,05184; 0,3144] p < 0,0001	-0,3216 [-0,4612; -0,182] p < 0,0001
^a Ho: RR=1 bzw. Ho: OR=1 bzw. Ho: RD=0						
^b Dargestellt ist das Safety Data Set, Definition siehe Tabelle 4-18.						
RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio, RD=Risiko-Differenz (entspricht absoluter Risikoreduktion)						

4.4.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für Hemangirol[®] wird ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung für die gesamte Zielpopulation beansprucht.

Tabelle 4-95: Einzelergebnisse, aus denen sich der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet (aufgeschlüsselt nach Endpunkten)

Endpunkt	Effektschätzer (V00400SB201) [95 % KI] p-Wert	Zusatznutzen	Beleglage
Mortalität			
Gesamtmortalität	keine Ereignisse	Kein Zusatznutzen	-
Morbidität			

Behandlungserfolg, definiert als „vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“	RR 16,61 [4,222; 65,34] p<0,0001	erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms	Hemangirol®: KM-Rate (W12): 41,2% Plazebo: KM-Rate (W12): 8,3%		
Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms	Hemangirol®: KM-Rate (W5): 72,7% Plazebo: KM-Rate (W5): 5,4%		
Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms	MD -0,151 cm [-0,518; 0,216] p = 0,4204		
Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms	MD -1,671 cm ² [-2,629; -0,713] p = 0,0006		
Änderung der Farbe des Hämangioms	MD -7,315 dE*2000 [-9,982; -4,648] p < 0,0001		
Frühzeitiger Therapieabbruch (kumulativ bis Woche 20)	RR 0,180 [0,102; 0,316] p < 0,0001		
Frühzeitiger Abbruch der Behandlung wegen Unwirksamkeit der Behandlung	RR 0,152 [0,078; 0,294] p < 0,0001		
Lebensqualität			
keine Daten für Säuglinge erhoben		kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse			
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	RR 1,275 [1,086; 1,497] p = 0,003	kein Zusatznutzen	-
Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis	RR 1,089 [0,283; 4,186]		

(SAE)	p = 0,9011		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	RR 0,272 [0,071; 1,047] p = 0,0583		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Schlafstörungen	RR 3,812 [0,4813;30,19] p = 0,205	kein Zusatznutzen	-
Durchfall	RR 2,178 [0,4791;3,902] p = 0,3136		
Bronchitis	RR 1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587		
Hypotonie	RR 0,183 [0,008; 4,418] p = 0,2958		
Hypoglykämie	RR 1,647 [0,068; 39,76] p = 0,7587		
Bronchospasmen	RR 0,545 [0,035; 8,538] p = 0,6651		
Bradykardie	Es traten keine Ereignisse auf		

Die im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten und in der Tabelle 4-92 zusammengefassten Ergebnisse bestätigen die in der Studie V00400SB201 erhobenen Daten bezüglich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Hemangirol[®] und dessen Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und weiteren Komparatoren und lassen diese auf die Patienten mit einem Hämangiom eines höheren Schweregrades extrapolieren.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf.	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich vorgenommen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Zur Vorbereitung des klinischen Entwicklungsprogramms hat Pierre Fabre – wie für PUMA-Arzneimittel vorgesehen – eine wissenschaftliche Beratung durch die EMA in Anspruch genommen[26, 27]. Dies schließt auch gemeinsame Beratungsgespräche von EMA und FDA mit ein[27]. Der globale klinische Entwicklungsplan zur Zulassung Hemangirol[®] folgte den Vorgaben von EMA und FDA[18].

Scientific Advice

Im Rahmen des Scientific Advice Meetings mit der EMA und der 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[26]. Die EMA hat das vorgeschlagene Studiendesign abgelehnt. Grund für diese Entscheidung war, dass es aufgrund des Krankheitsbildes Patienten gibt, die zwar einer systemischen Therapie bedürfen, bei denen eine aktive Behandlung mit Prednisolon aber (noch) nicht gerechtfertigt ist. Andererseits gibt

es Hämangiome von klinisch schwerer Intensität, 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[26].

Vor diesem Hintergrund hat die EMA folgende verbindliche Vorgaben für die Zulassungsstudie gemacht[26]:

- 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 dieses Scientific Advice Meetings vom 30.01.2009 [27] diese Studienpopulation als Patienten mit einem infantilen Hämangiom mit Läsionen eines moderaten Schweregrads. Dabei zeichnen sich solche Läsionen eines moderaten Schweregrads durch ihre spezifische Lokalisation aus. Daher wäre es nach Ansicht der FDA zulässig, die Ergebnisse dieser Studienpopulation auf solche 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[27].

In einem weiteren Gespräch zur Diskussion der Studienergebnisse am 07.12.2012 präzisierte die FDA die Anforderung an eine solche Extrapolation[28]. Danach sollten zusätzlich zur eigentlichen Zulassungsstudie weitere Daten von Patienten mit einem infantilen Hämangiom eines schweren Schweregrads vorgelegt werden, konkret:

- Daten aus anderen Studien von Pierre Fabre mit Patienten mit „schweren“ Hämangiomen
- Daten aus einer systematischen Literaturrecherche

- Daten aus dem Compassionate Use Programm (CUP)

Pädiatrischer Entwicklungsplan (PIP)

Grundlage für die Zulassung von Hemangiol® als PUMA war die Umsetzung eines von der EMA vorgegebenen Pädiatrischen Entwicklungsplans (PIP). Dieser forderte Studien zur Qualität und zu klinischen Eigenschaften von Hemangiol® und besteht aus folgenden Maßnahmen[29]:

- Maßnahme 1: Studie zur Bewertung der Kompatibilität und Stabilität der pharmazeutischen Formulierung in Verbindung mit Milch
- Maßnahme 2: Studie zur Bewertung des Arzneimittelgeschmacks
- Maßnahme 3: Offene, monozentrische, randomisierte Cross-over-Studie mit Einzeldosen, um die pharmakokinetischen Parameter der neuen Formulierung von Propranololhydrochlorid (Lösung) mit der Referenzformulierung von Propranololhydrochlorid (Tablette) zu vergleichen
- Maßnahme 4: Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, Multidosisstudie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 35 Tagen bis unter 11 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, die eine systematische Therapie benötigen mit einem Vergleich von 4 Propranololregimen mit Plazebo, um die Wirksamkeit und Sicherheit zu bewerten
- Maßnahme 5: Multizentrische, offene Multidosisstudie zur Bewertung der Pharmakokinetik von Propranolol bei pädiatrischen Patienten im Alter von 35 Tagen bis unter 11 Monaten mit proliferativem infantilem Hämangiom, die eine systematische Therapie benötigen

Maßnahme 3 wurde unter der Studiennummer V00400SB1012A als Studie an gesunden Erwachsenen konzipiert. Die EMA hat bestätigt, dass das Konzept der Studie den in Maßnahme 3 formulierten Anforderungen entspricht [29].

Maßnahme 4 wurde unter der Studiennummer V00400SB201 als doppelblinde, randomisierte adaptive Phase II/III Studie gegen Plazebo über 24 Wochen mit einer Verlängerung auf 96 Wochen konzipiert. Die EMA hat bestätigt, dass das Konzept der Studie den in Maßnahme 4 formulierten Anforderungen entspricht [29].

Maßnahme 5 wurde unter der Studiennummer V00400SB102 als unkontrollierte Pharmakokinetikstudie konzipiert. Die EMA hat bestätigt, dass das Konzept der Studie den in Maßnahme 5 formulierten Anforderungen entspricht [29].

Die EMA hat die von Pierre Fabre vorgelegten Studienberichte geprüft und am 21.01.2013 bestätigt, dass Pierre Fabre die im PIP geforderten Maßnahmen erfüllt hat [29].

Weitere Vorgaben

Zusätzlich zu den zuvor beschriebenen Vorgaben hat die französische Zulassungsbehörde eine weitere Studie gefordert, in der Teilnehmer der Studien V00400SB102 oder V00400SB201 dann mit Propranolol weiter behandelt werden konnten, sofern die jeweiligen Behandler dies als sinnvoll erachteten. Diese Studie hat die Studienbezeichnung V00400SB302.

Darüber hinaus wurde in Frankreich am 13.04.2010 ein Compassionate Use Program (CUP) gestartet. Dieses Programm ist für alle behandlungsbedürftige Patienten mit infantilem Hämangiom konzipiert, auch für solche, die aus ethischen Gründen von der Teilnahme an der Studie V00400SB201 ausgeschlossen waren.

Resultierende Unterlagen zur Evidenz

Aus den geschilderten Vorgaben der Zulassungsbehörden hat Pierre Fabre folgende Unterlagen zur Zulassung von Hemangirol® eingereicht:

- Studie V00400SB201 (pivotal Phase II/III-Studie)
- Studie V00400SB102 (offene, unkontrollierte Pharmakokinetikstudie)
- Studie V00400SB302 (Extensionsstudie für die beiden anderen Studien für die Patienten, die noch weiterhin eine aktive Intervention mit Hemangirol erhalten sollten)
- Compassionate Use Program (CUP)
- Literaturrecherche

Damit deckt die zur Zulassung vorgelegte Evidenz das gesamte Indikationsgebiet von Hemangirol® ab.

Bewertung der Evidenz durch EMA

Die EMA hat die von Pierre Fabre in den Zulassungsunterlagen vorgelegte Evidenz geprüft und hat auf dieser Basis im Assessment Report folgendes festgestellt ([18] S. 57 und S.84):

Die Studie V00400SB201 zeigen die Wirksamkeit von Propranolol in der Dosis von 3 mg/kg KG/Tag bei einer Behandlungsdauer von 6 Monaten. Die Zulassungspopulation wurde überarbeitet. Die vorgelegten Daten waren dazu geeignet, von der Zulassungsstudie auf Patienten mit schweren Hämangiomen („*high risk patients*“) zu extrapolieren[18]. Die zur Zulassung vorgelegte Evidenz ist daher geeignet, die Wirksamkeit von Hemangirol® im gesamten Anwendungsgebiet zu zeigen.

Implikationen für das Vorgehen im vorliegenden Dossier

Weil die Dossievorlage nur die Darstellung von RCTs für die Nutzenbewertung vorsieht, werden für die weiteren Untersuchungen auch nicht kontrollierte Studien und Programme sowie nach IQWiG-Methodik durchgeführte Literaturrecherche vorgelegt um die Extrapolation aus der pivotalen Zulassungsstudie für die Nutzenbewertung nachvollziehbar darzustellen.

Daher wurde im vorliegenden Dossier über die pivotale Zulassungsstudie hinaus noch folgende Evidenz präsentiert:

- Studie V00400SB102 (offene, unkontrollierte Pharmakokinetikstudie)
- Compassionate Use Program (CUP)
- Systematische Literaturrecherche nach RCTs mit „schweren“ Hämangiomen im Anwendungsgebiet (Einschlusskriterien sind in der Tabelle 4-7 formuliert)

Die Studie V00400SB302 wird nicht dargestellt, da in dieser einarmigen Studie nur 11 Patienten, die bereits an den klinischen Studien von Pierre Fabre teilgenommen haben, eingeschlossen waren und daher keine zusätzlichen Erkenntnisse aus der Vorlage dieser Daten erwartet werden.

Die zur Zulassung vorgelegte Literaturrecherche wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da ihre Suchmethodik nicht den Vorgaben der Nutzenbewertung in Deutschland entspricht.

Zu Darstellung der Ergebnisse der Studie V00400SB302 sowie der ursprünglichen Literaturrecherche wird auf das CTD, Abschnitt 2.7.3. verwiesen, das Modul 5 beigefügt ist.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Es lagen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den

interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁵, Molenberghs 2010²⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁷) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Entfällt. Im Dossier wurden keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht.

²⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁶ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²⁷ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁸ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Kürzel	Genauere Benennung der Quelle	Studie
V00400SB201	Studienbericht[21]	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)
V00400SB102	Studienbericht [30]	A multicentre, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of propranolol in infants treated for proliferating infantile haemangiomas (IHS) requiring systemic therapy
Compassionate Use Program	Temporary Authorisation for use (ATU) report N°6 [24]	Compassionate Use Program
Hogeling et al.	Publikation [1]	A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas
Malik et al	Publikation [3]	Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: A randomized controlled study

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Hogeling M, Adams S, Wargon O (2011): A randomized controlled trial of Propranolol for infantile haemangiomas. *Pediatrics*; 128(2):e259-66.
2. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, Shin JJ, Oh AK, Preciado DA, et al. (2014): Propranolol vs Prednisolone for Symptomatic Proliferating Infantile Hemangiomas: A Randomized Clinical Trial. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*; 140:323-30.

3. Malik MA, Menon P, Rao KLN, Samujh R (2013): Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study. *Journal of pediatric surgery*; 48:2453-9.
4. 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>.
5. 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.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung, Aktualisierung von Vergleichsgrößen für 13 Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 nach Anlage X der AM-RL, redaktionelle Änderung von Gruppenbeschreibungen sowie redaktionelle Anpassung der Bezeichnungen der Darreichungsformen an die „Standard Terms“.
7. Deutsches Cochrane-Zentrum (2013): Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013): Allgemeine Methoden; Version 4.1.
9. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A (2008): Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *The New England journal of medicine*; 358:2649-51.
10. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N (2004): Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health*; 94(3):361-6.
11. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. (2007): The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Annals of internal medicine*; 147(8):573-7.
12. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR (2009): Introduction to Meta-Analysis. John Wiley & Sons Ltd.
13. Bauland CG, Luening TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PH (2011): Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plastic and reconstructive surgery*; 127:1643-8.
14. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. (2008): Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*; 122:360-7.
15. Tollefson MM, Frieden IJ (2012): Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics*; 130:e314-20.
16. Haeghen YV, Naeyaert JM (2006): Consistent Cutaneous Imaging With Commercial Digital Cameras. *Archives of dermatology*; 142:42-6.
17. Sundine MJ, Wirth GA (2007): Hemangiomas: an overview. *Clinical pediatrics*; 46:206-21.
18. European Medicines Agency (2014): CHMP assessment report, HEMANGIOL, Procedure No: EMEA/H/C/002621.
19. Pierre Fabre Dermatology (2014): Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Propranolol Oral Solution in Infants With Proliferating Infantile Hemangiomas

- Requiring Systemic Therapy. Stand: Mai 2014 [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056341>].
20. Hartzell LD, Buckmiller LM (2012): Current management of infantile hemangiomas and their common associated conditions. *Otolaryngologic clinics of North America*; 45:545-56, vii.
 21. 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).
 22. Pierre Fabre Dermatologie (2010): A multicentre, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of Propranolol in infants treated for proliferating infantile hemangiomas (IHs) requiring systemic therapy. [Zugriff: URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-018102-22/FR>].
 23. Hospital Sydney Children's Hospital (2010): Propranolol for infantile haemangiomas. [Zugriff: URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000004965.aspx>].
 24. Pierre Fabre Dermatologie (2013): Temporary Authorisation for Use Report N° 6
 25. Pierre Fabre Dermatologie (2011): Temporary Authorisation for Use Report N° 3, Zusammenfassung.
 26. European Medicines Agency (2009): Scientific Advice Propranolol hydrochloride.
 27. Food and Drug Administration (FDA) (2009): Meeting (Teleconference) Minutes - Parallel Scientific Advice Teleconference with EMEA and Sponsor.
 28. Food and Drug Administration (FDA) (2012): Memorandum of Meeting Minutes - Topline Results Meeting.
 29. 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.
 30. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Chapter 6: Searching for studies. Stand: März 2011 [Zugriff: Juli 2014]. URL: www.cochrane-handbook.org.
 31. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*; 94(4):451-5.
 32. Pierre Fabre Dermatologie (2012): V00400SB102 - A multicentre, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of propranolol in infants treated for proliferating infantile haemangiomas (IHs) requiring systemic therapy.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Suchstrategie – bibliografische Literaturrecherche der randomisierten kontrollierten Studien mit Propranolol als Intervention im Indikationsgebiet infantiles Hämangiom (Abschnitt 4.3.1.1.2)**

Tabelle 4-98: Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2014	
Zeitsegment	2008 bis 08.07.2014	
Suchfilter	Filter für RCTs nach Lefebvre [30]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Propranolol/	31.009
2	propranolol*.mp.	42.265
3	propanolol*.mp.	569
4	1 OR 2 OR 3	42.498
5	exp Hemangioma/	28.985
6	haemangiom*.mp.	3.262
7	hemangiom*.mp.	28.761
8	5 OR 6 OR 7	33.946
9	infant*.mp.	1.038.950
10	child*.mp.	1.919.498
11	newborn*.mp.	632.114
12	baby.mp.	28.462
13	9 OR 10 OR 11 OR 12	2.484.154
14	8 AND 13	10.910
15	4 AND 14	446
16	randomized controlled trial.pt.	379.463
17	controlled clinical trial.pt.	88.883
18	randomized.ab.	300.411
19	placebo.ab.	156.435
20	drug therapy.fs.	1.718.879
21	randomly.ab.	217.210
22	trial.ab.	312.147
23	groups.ab.	1.378.531
24	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23	3.388.094
25	(animals not (humans and animals)).sh.	3.879.492

26	24 NOT 25	2.907.984
27	15 AND 26	323
28	27 AND 2008:2014.(sa_year).	323

Propranolol zur Behandlung infantiler proliferativer Hämangiome wurde erstmalig im Jahr 2008 von C. Léauté-Labrèze beschrieben [9]. Daher wurde die bibliografische Literaturrecherche auf den Zeitraum „2008 - Juli 2014“ beschränkt. Wie aus den Suchergebnissen ersichtlich, erschienen alle relevanten Publikationen auch in dem vorgegebenen Zeitraum. Die Suche in MEDLINE ergab insgesamt 323 Treffer

Tabelle 4-99: Dokumentation der Suchstrategie in Embase

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2014	
Zeitsegment	2008 bis 08.07.2014	
Suchfilter	Filter für RCTs nach Wong [31]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Propranolol/	87039
2	propranolol*.mp.	92140
3	propanolol*.mp.	955
4	1 or 2 or 3	92350
5	exp Hemangioma/	36187
6	haemangiom*.mp.	3887
7	hemangiom*.mp.	37706
8	5 or 6 or 7	40656
9	infant*.mp.	745129
10	child*.mp.	2079822
11	newborn*.mp.	561258
12	baby.mp.	45280
13	9 or 10 or 11 or 12	2656617
14	8 and 13	12554
15	4 and 14	799
16	(random* or double-blind*).tw.	943707
17	placebo*.mp.	334356
18	16 or 17	1114678

19	15 and 18	50
20	19 and 2008:2014.(sa_year).	50

Die Suche in Embase ergab insgesamt 50 Treffer, unter denen sich 34 Publikationen befanden, die bereits bei MEDLINE gefunden wurden.

Tabelle 4-100: Dokumentation der Suchstrategie in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	30.07.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Propranolol*):ti,ab,kw	1499
2	(Hemangiolo):ti,ab	0
3	(1 OR 2)	1499
4	(hemangioma* or haemangioma*):ti,ab	125
5	MeSH descriptor: [Hemangioma] explode all trees	78
6	(4 OR 5)	149
7	(3 AND 6)	23

Von den 23 in der Cochrane-Datenbank resultierenden Treffern, war ein Treffer aus der Kategorie „Cochrane review“, einer aus der Kategorie „Economic Evaluations“, 4 aus der Kategorie „other Reviews“ und 17 aus der Kategorie „Trials“. Unter den 17 Treffern der Kategorie „Trials“ befanden sich 2 Dubletten und 13 Publikationen, die bereits in MEDLINE gefunden wurden. Der Treffer aus der Kategorie „Economic Evaluations“ ist für das vorliegende Dokument nicht relevant und wurde daher auch nicht im Modul 5 dokumentiert.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es wurden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Bibliografische Literaturrecherche für den Abschnitt 4.3.2.3.1.2 wurde mit der gleichen Suchstrategie wie im Anhang 4-A1 durchgeführt. Es wurde nach den randomisierten kontrollierten Studien mit Propranolol als Intervention im Indikationsgebiet infantiles Hämangiom gesucht. Die Suche in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane wurde nach dem gleichen Vorgehen, wie in Anhang 4-A1 beschrieben, durchgeführt (Tabelle 4-98, Tabelle 4-99 und Tabelle 4-100). Es wurden lediglich andere Ein- und Ausschlusskriterien für die anschließende Studiauswahl definiert (Tabelle 4-7, Tabelle 4-8).

Tabelle 4-101: Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE – weitere Untersuchungen

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2014	
Zeitsegment	2008 bis 08.07.2014	
Suchfilter	Filter für RCTs nach Lefebvre [30]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Propranolol/	31.009
2	propranolol*.mp.	42.265
3	propanolol*.mp.	569
4	1 OR 2 OR 3	42.498
5	exp Hemangioma/	28.985
6	haemangiom*.mp.	3.262
7	hemangiom*.mp.	28.761
8	5 OR 6 OR 7	33.946
9	infant*.mp.	1.038.950
10	child*.mp.	1.919.498
11	newborn*.mp.	632.114
12	baby.mp.	28.462
13	9 OR 10 OR 11 OR 12	2.484.154
14	8 AND 13	10.910
15	4 AND 14	446
16	randomized controlled trial.pt.	379.463
17	controlled clinical trial.pt.	88.883
18	randomized.ab.	300.411
19	placebo.ab.	156.435
20	drug therapy.fs.	1.718.879
21	randomly.ab.	217.210
22	trial.ab.	312.147
23	groups.ab.	1.378.531
24	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23	3.388.094
25	(animals not (humans and animals)).sh.	3.879.492
26	24 NOT 25	2.907.984
27	15 AND 26	323
28	27 AND 2008:2014.(sa_year).	323

Propranolol zur Behandlung infantiler proliferativer Hämangiome wurde erstmalig im Jahr 2008 von C. Léauté-Labrèze beschrieben [9]. Daher wurde die bibliografische Literaturrecherche auf den Zeitraum „2008 - Juli 2014“ beschränkt. Wie aus den Suchergebnissen ersichtlich, erschienen alle relevanten Publikationen auch in dem vorgegebenen Zeitraum. Die Suche in MEDLINE ergab insgesamt 323 Treffer.

Tabelle 4-102: Dokumentation der Suchstrategie in Embase - weitere Untersuchungen

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2014	
Zeitsegment	2008 bis 08.07.2014	
Suchfilter	Filter für RCTs nach Wong [31]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Propranolol/	87039
2	propranolol*.mp.	92140
3	propanolol*.mp.	955
4	1 or 2 or 3	92350
5	exp Hemangioma/	36187
6	haemangiom*.mp.	3887
7	hemangiom*.mp.	37706
8	5 or 6 or 7	40656
9	infant*.mp.	745129
10	child*.mp.	2079822
11	newborn*.mp.	561258
12	baby.mp.	45280
13	9 or 10 or 11 or 12	2656617
14	8 and 13	12554
15	4 and 14	799
16	(random* or double-blind*).tw.	943707
17	placebo*.mp.	334356
18	16 or 17	1114678
19	15 and 18	50
20	19 and 2008:2014.(sa_year).	50

Die Suche in Embase ergab insgesamt 50 Treffer, unter denen sich 34 Publikationen befanden, die bereits bei MEDLINE gefunden wurden.

Tabelle 4-103: Dokumentation der Suchstrategie in Cochrane - weitere Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	30.07.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Propranolol*):ti,ab,kw	1499
2	(Hemangiolo):ti,ab	0
3	(1 OR 2)	1499
4	(hemangioma* or haemangioma*):ti,ab	125
5	MeSH descriptor: [Hemangioma] explode all trees	78
6	(4 OR 5)	149
7	(3 AND 6)	23

Von den 23 in der Cochrane-Datenbank resultierenden Treffern, war ein Treffer aus der Kategorie „Cochrane review“, einer aus der Kategorie „Economic Evaluations“, 4 aus der Kategorie „other Reviews“ und 17 aus der Kategorie „Trials“. Unter den 17 Treffern der Kategorie „Trials“ befanden sich 2 Dubletten und 13 Publikationen, die bereits in MEDLINE gefunden wurden. Der Treffer aus der Kategorie „Economic Evaluations“ ist für das vorliegende Dokument nicht relevant und wurde daher auch nicht im Modul 5 dokumentiert.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	09.07.2014
Suchstrategie	(haemangioma OR hemangioma)
Treffer	108

Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie von Pierre Fabre V00400SB201 (NCT01056341), die im Abschnitt 4.3.1.1.1 beschrieben ist. Die übrigen 107 Treffer entsprachen nicht den in Abschnitt 4.2.2.2 formulierten Einschlusskriterien und wurden bei der Darstellung in 4.3.1.1.2 ausgeschlossen.

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	09.07.2014
Suchstrategie	hemangioma OR haemangioma (in Condition)
Treffer	66

Unter den Treffern befand sich zwei Mal auch die relevante Studie von Pierre Fabre V00400SB201 (NCT01056341 und EUCTR2009-013262-84-FR), die im Abschnitt 4.3.1.1.1

beschrieben ist. Darüber hinaus war auch die Pilot-Studie von Pierre Fabre V00400SB102 (EUCTR2009-018102-22-FR) an dieser Stelle auffindbar, die allerdings keine randomisierte kontrollierte Studie darstellt und aus diesem Grund nicht den Einschlusskriterien entspricht. Die übrigen 63 Treffer entsprachen ebenfalls nicht den in Abschnitt 4.2.2.2 formulierten Einschlusskriterien und wurden bei der Darstellung in 4.3.1.1.2 ausgeschlossen.

Studienregister	PharmNet
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	09.07.2014
Suchstrategie	hemangioma in Titel
Treffer	1

In dem Studienregister PharmNet gab es einen Treffer. Dieser konnte nach den in 4.2.2.2 formulierten Kriterien ausgeschlossen werden.

Studienregister	Clinical Trials Register EU
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.07.2014
Suchstrategie	hemangioma OR haemangioma
Treffer	12

Die Suche im *Clinical Trials Register EU* ergab 12 Treffer, unter denen sich auch die Studie V00400SB201 von Pierre Fabre (EUCTR2009-013262-84) befand. Weitere 6 Treffer waren bereits aus der Suche in den Registern *clinicaltrials.gov*, PharmNet und ICTRP bekannt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es wurden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche in Studienregistern für den Abschnitt 4.3.2.3.1.2 wurde mit der gleichen Suchstrategie wie im Anhang 4-B1 durchgeführt. Es wurde nach den randomisierten kontrollierten Studien im Indikationsgebiet infantiles Hämangiom gesucht. Die Suche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, International Clinical Trials Registry Platform, PharmNet und Clinical Trials Register EU wurde nach dem gleichen Vorgehen, wie in Anhang 4-B1

beschrieben, durchgeführt. Es wurden lediglich andere Ein- und Ausschlusskriterien für die anschließende Studiauswahl definiert (Tabelle 4-7, Tabelle 4-8).

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	09.07.2014
Suchstrategie	(haemangioma OR hemangioma)
Treffer	108

Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie von Pierre Fabre V00400SB201 (NCT01056341), die im Abschnitt 4.3.1.1.1 beschrieben ist. Die übrigen 107 Treffer entsprachen nicht den in Abschnitt 4.2.2.2 formulierten Einschlusskriterien und wurden bei der Darstellung in 4.3.1.1.2 ausgeschlossen.

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	09.07.2014
Suchstrategie	hemangioma OR haemangioma (in Condition)
Treffer	66

Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie von Pierre Fabre V00400SB201 (NCT01056341), die im Abschnitt 4.3.1.1.1 beschrieben ist. Darüber hinaus war auch die Pilot-Studie von Pierre Fabre V00400SB102 (EUCTR2009-018102-22) an dieser Stelle auffindbar, die im Abschnitt 4.3.2.3 präsentiert ist. Die übrigen 63 Treffer entsprachen ebenfalls nicht den in Abschnitt 4.2.2.2 formulierten Einschlusskriterien und wurden bei der Darstellung in 4.3.1.1.2 ausgeschlossen.

Studienregister	PharmNet
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	09.07.2014
Suchstrategie	hemangioma in Titel
Treffer	1

In dem Studienregister PharmNet gab es einen Treffer. Dieser konnte nach den in 4.2.2.2 formulierten Kriterien ausgeschlossen werden.

Studienregister	Clinical Trials Register EU
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.07.2014
Suchstrategie	hemangioma OR haemangioma
Treffer	12

Die Suche im *Clinical Trials Register EU* ergab 12 Treffer, unter denen sich auch die Studien V00400SB201 (EUCTR2009-013262-84) und V00400SB102 (EUCTR2009-018102-22) von Pierre Fabre befand. Weitere 6 Treffer waren bereits aus der Suche in den Registern clinicaltrials.gov, PharmNet und ICTRP bekannt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die genaue Beschreibung der Ausschlusskriterien befindet sich in Tabelle 4-5.

Tabelle 4-104: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche, RCTs)

Zitat-Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1.	Abarzua-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, Retamal J, Zegpi-Trueba MS (2014): Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> ; 70(6):1045-9.	A3
2.	Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, Shin JJ, Oh AK, Preciado DA, et al. (2014): Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg</i> ; 140(4):323-30.	A3
3.	Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. <i>Pediatrics</i> [Internet]. 2011; 128(2):[e259-66 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/647/CN-00798647/frame.html .	A2
4.	Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Nacka F, Abouelfath A, Grenier N, Rebola M, et al. (2013): Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants < 4 months of age. <i>The British journal of dermatology</i> ; 169(1):181-3.	A2
5.	Malik MA, Menon P, Rao KL, Samujh R. Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: A randomized controlled study. <i>Journal of pediatric surgery</i> [Internet]. 2013; 48(12):[2453-9 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/325/CN-00921325/frame.html .	A2
6.	Zaher H, Rasheed H, Esmat S, Gawdat HI, Hegazy RA, El-Komy M, et al. Propranolol and infantile hemangiomas: Different routes	A5

	of administration, a randomized clinical trial. European journal of dermatology [Internet]. 2013; 23(5):[646-52 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/393/CN-00961393/frame.html .	
--	---	--

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es wurden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die genaue Beschreibung der Ausschlusskriterien befindet sich in Tabelle 4-8.

Tabelle 4-105: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche, weitere Untersuchungen)

Zitat-Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1.	Abarzua-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, Retamal J, Zegpi-Trueba MS (2014): Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. Journal of the American Academy of Dermatology; 70(6):1045-9.	A3
2.	Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, Shin JJ, Oh AK, Preciado DA, et al. (2014): Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg; 140(4):323-30.	A5
3.	Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Nacka F, Abouelfath A, Grenier N, Rebola M, et al. (2013): Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants < 4 months of age. The British journal of dermatology; 169(1):181-3.	A1
4.	Zaher H, Rasheed H, Esmat S, Gawdat HI, Hegazy RA, El-Komy M, et al. Propranolol and infantile hemangiomas: Different routes of administration, a randomized clinical trial. European journal of dermatology [Internet]. 2013; 23(5):[646-52 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/393/CN-00961393/frame.html .	A5

Die Studie von Bauman et al. traf zwar die Einschlusskriterien, wurde aber trotzdem ausgeschlossen, da sie Ergebnisse der relevanten Endpunkte hoch verzerrt und zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels überschätzt sind.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die genaue Formulierung der Ausschlusskriterien ist der Tabelle 4-5 zu entnehmen. Die Treffer sind alphabetisch nach Titel sortiert.

Tabelle 4-106: Liste der im Studienregister *clinicaltrials.gov* identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs)

Nr.	Titel	Registrier- nummer	Ausschluss- grund
1.	Baylor College of Medicine, Novartis Pharmaceuticals. Adjunctive Everolimus (RAD 001) Therapy for Epilepsy in Children With Sturge-Weber Syndrome (SWS). 2014.	NCT01997255	A1
2.	University of Arkansas. Airway Vascular Lesions. 2013.	NCT00866827	A3
3.	University of Lausanne Hospitals. The Angioma's Treatment Evaluation With Laser Doppler Imaging (LDI). 2013.	NCT01759082	A3
4.	Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Genentech. Bevacizumab (Avastin) in Unresectable/Recurrent Hemangioblastoma From Von-Hippel-Lindau Disease. 2012.	NCT01015300	A1
5.	Hugo W. Moser Research Institute at Kennedy Krieger Inc, National Institutes of Health, University of California San Francisco, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Biomarker Development in Sturge-Weber Syndrome. 2013.	NCT01345305	A1
6.	Imperial College London, The Margaret Hayton H. H. T. Fund. Case Notes Review on Patients With Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. 2008.	NCT00230685	A1
7.	Southwest Hospital China, Shuguo Zheng M. D. Classical Procedure Versus Intrahepatic Glisson's Approach. 2012.	NCT01567631	A1
8.	National Institutes of Health Clinical Center, National Cancer Institute. Clinical Manifestations	NCT00001238	A1

	and Molecular Bases of Heritable Urologic Malignant Disorders. 2014.		
9.	Massachusetts General Hospital. A Clinical Trial of Pulsed-dye Laser Versus Timolol Topical Solution Versus Observation on the Growth of Hemangioma in Newborn. 2014.	NCT01873131	A2
10.	Medical College of Wisconsin, Development F. D. A. Office of Orphan Products. Clinical Trial of Vincristine vs. Prednisolone for Treatment of Complicated Hemangiomas. 2013.	NCT00555464	A3
11.	University of Sao Paulo, University of Sao Paulo General Hospital. Comparative Study of the Use of Beta Blocker and Oral Corticosteroid in the Treatment of Infantile Hemangioma. 2013.	NCT01072045	A2
12.	Foothills Medical Centre, Vancouver General Hospital, London Health Sciences Centre, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. A Comparison of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) and Contrast Enhanced Computed Tomography (CT) or Magnetic Resonance Imaging (MRI) for Characterization of Focal Liver Masses. 2012.	NCT00828607	A1
13.	Northwestern University. Comparison of Electrodesiccation, Potassium Titanyl Phosphate (KTP) Laser and Pulsed Dye Laser for Treatment of Cherry Angiomata. 2013.	NCT00791908	A1
14.	Imperial College London. Contrast Echocardiography in Patients With Pulmonary Arteriovenous Malformations (PAVMs). 2008.	NCT00733759	A1
15.	Societatea Romana de Ultrasonografie in Medicina si Biologie, Centrul de Cercetare in Gastroenterologie si Hepatologie Craiova, Clinica de Gastroenterologie si Hepatologie U. M. F. Timisoara, Institutul Regional de Gastroenterologie-Hepatologie "prof.dr. Octavian Fodor Cluj-Napoca, Institutul Clinic Fundeni Bucuresti, Clinica de Gastroenterologie Constanta. Contrast Enhanced Ultrasound For The Evaluation Of Focal Liver Lesions. 2011.	NCT01329458	A1
16.	Seattle Children's Hospital. Corticosteroids With Placebo Versus Corticosteroids With Propranolol Treatment of Infantile Hemangiomas (IH). 2013.	NCT01074437	A2
17.	University of Arkansas. Diagnosis of Hemangiomas and Vascular Malformations. 2012.	NCT00577213	A2
18.	National Institutes of Health Clinical Center, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Direct Injection of Alcohol for the Treatment of Spinal Tumors. 2008.	NCT00001417	A1

19.	National Institutes of Health Clinical Center, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Effect of Vorinostat on Nervous System Hemangioblastomas in Von Hippel-Lindau Disease (Missense Mutation Only). 2014.	NCT02108002	A1
20.	University Hospital Montpellier. Efficacy and Safety of Propranolol Versus Acebutolol on the Proliferative Phase of Infantile Hemangioma. 2014.	NCT01743885	A2
21.	Clinica Universidad de Navarra Universidad de Navarra. Efficacy and Safety Study of Topical Rapamycin Associated With Pulsed Dye Laser in Patients With Sturge-Weber Syndrome. 2014.	NCT02080624	A2
22.	National Institutes of Health Clinical Center, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Endolymphatic Sac Tumors in a Population of Patients With Von Hippel-Lindau Disease: The Natural History and Pathobiology, and a Prospective Non-Randomized Clinical Trial of Hearing Preservation Surgery in Patients With Early Stage Endolymphatic Sac Tumors. 2008.	NCT00001668	A1
23.	National Institutes of Health Clinical Center, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Evaluation and Treatment of Patients Spinal Blood Vessel Abnormalities. 2008.	NCT00001364	A1
24.	Center M. D. Anderson Cancer, Pfizer. Evaluation of Sunitinib Malate in Patients With Von Hippel-Lindau Syndrome (VHL) Who Have VHL Lesions to Follow. 2012.	NCT00330564	A1
25.	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Evaluation of Vertebroplasty Associated With Radiotherapy for Spine Metastases (EVAR). 2008.	NCT00267033	A1
26.	National Institutes of Health Clinical Center, National Eye Institute. EYE001 to Treat Retinal Tumors in Patients With Von Hippel-Lindau Syndrome. 2008.	NCT00056199	A1
27.	University Hospital Tours. French National Cohort of Children With Port Wine Stain. 2013.	NCT01364857	A1
28.	Beijing Tiantan Hospital. Functional Magnetic Resonance Imagine(fMRI)Navigation in Intracranial Arteriovenous Malformation Surgery. 2013.	NCT01758211	A1
29.	Sunnybrook Health Sciences Centre. Gadofosveset Trisodium (Ablavar, Gdfos) in Distinguishing Hemangiomas and Metastases: A Prospective Trial. 2014.	NCT02036008	A1
30.	Institute Ohsu Knight Cancer, GlaxoSmithKline. Gemcitabine Hydrochloride With or Without	NCT01532687	A1

	Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Refractory Soft Tissue Sarcoma. 2014.		
31.	Medical College of Wisconsin. Genetic Analysis of PHACE Syndrome (Hemangioma With Other Congenital Anomalies). 2013.	NCT01016756	A3
32.	Medical College of Wisconsin, Children's Hospital, Health System Foundation Wisconsin. Genetic Basis of Hemangiomas. 2013.	NCT00466375	A3
33.	State University of New York - Upstate Medical University. Genome-wide Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms of Brain Arteriovenous Malformations and Cerebral Aneurysm. 2013.	NCT01801488	A1
34.	Medical College of Wisconsin, University of California San Francisco, Columbia University, Baylor College of Medicine, Hospital St Justine, State University of New York - Downstate Medical Center, et al. Hemangioma Associated With High Rates of Morbidity. 2013.	NCT00394888	A3
35.	University of California San Francisco, Mayo Clinic, Medical College of Wisconsin. Hemangioma Growth During the First 6 Months of Life. 2013.	NCT00911781	A3
36.	University Health Network Toronto. Hippocampal Radiation Exposure and Memory. 2009.	NCT00603694	A1
37.	Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Identification of Genetic and Cellular Markers Associated With Vascular Endothelial Modifications in Cutaneous Arteriovenous Malformations. 2013.	NCT01774916	A1
38.	Karolinska University Hospital, Philips Medical Systems. Image Quality and Radiation Dose in Angiography. 2014.	NCT01381952	A!
39.	Medical College of Wisconsin. Immune Suppression Of Infants Treated With Steroids. 2013.	NCT00433940	A2
40.	Children's Mercy Hospital Kansas City, Medical College of Wisconsin, University of California San Francisco, Columbia University, Baylor College of Medicine, Northwestern University, et al. Incidence of Hepatic Hemangiomas in Patients With Cutaneous Hemangiomas. 2011.	NCT00374335	A3
41.	University of California Irvine, Montana Compton, Mainz University. Incidence of Ocular Antibodies in Patients With Sturge - Weber Syndrome (SWS). 2011.	NCT00610402	A1
42.	University of California San Francisco. Influence of MMP on Brain AVM Hemorrhage. 2013.	NCT00783523	A1
43.	Medical University of Vienna. The Influence of	NCT01785212	A1

	Two Different Hepatectomy Methods on Transection Speed and Chemokine Release From the Liver. 2013.		
44.	Hugo W. Moser Research Institute at Kennedy Krieger Inc, National Institutes of Health, University of California San Francisco, National Institute of Neurological Disorders, Stroke, Duke University, et al. Innovative Approaches to Gauge Progression of Sturge-Weber Syndrome. 2013.	NCT01425944	A1
45.	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale France, European Commission, Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris. Long Term Neurocognitive Effects of Low-dose Radiation in the Brain: Study of 150 Patients in the French Hemangioma Cohort. 2013.	NCT01960751	A1
46.	Medical College of Wisconsin. Longitudinal Study of Neurologic, Cognitive, and Radiologic Outcomes of PHACE Syndrome. 2013.	NCT01018082	A3
47.	University of New Mexico, National Institute of Neurological Disorders, Stroke, University of California San Francisco. Modifiers of Disease Severity in Cerebral Cavernous Malformations. 2013.	NCT01764529	A3
48.	The Cleveland Clinic, National Heart Lung, Blood Institute. Molecular Determinants of Coronary Artery Disease. 2012.	NCT00590291	A1
49.	Bispebjerg Hospital. MRI for the Early Evaluation of Acute Intracerebral Hemorrhage. 2014.	NCT01689402	A1
50.	Eisai Inc, Eisai Co Ltd. A Multicenter, Open-label Study for E7040 in Japanese Subjects With Hypervascular Tumor and Subjects With Arteriovenous Malformation. 2014.	NCT01677624	A1
51.	The Hospital for Sick Children. Nadolol for Proliferating Infantile Hemangiomas. 2013.	NCT01010308	A3
52.	Beijing Tiantan Hospital, Dr. Yong Cao. Nationwide Treatment Survey of Intracranial Arteriovenous Malformation in China. 2013.	NCT01803685	A1
53.	Hannover Medical School. Off Label Use of Propranolol for Infancy Hemangiomas. 2012.	NCT01211080	A3
54.	Children's Hospital Medical Center Cincinnati, Society for Pediatric Dermatology. Ontogeny of Infantile Hemangiomas With Skin Imaging Modalities. 2013.	NCT02061735	A2
55.	Covidien. ONYX Evaluation in the Endovascular Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations (cAVM). 2014.	NCT02180958	A1
56.	University of California Irvine, Montana Compton, Beckman Laser Institute University of California	NCT00540566	A1

	Irvine. Optical Biopsy of Human Skin in Conjunction With Laser Treatment. 2011.		
57.	Columbia University. Optical Tomographic Imaging of Infantile Hemangiomas. 2014.	NCT01673971	A3
58.	University of Washington, National Cancer Institute. Pazopanib Hydrochloride Followed By Chemotherapy and Surgery in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma. 2014.	NCT01446809	A1
59.	University of New Mexico, National Institute of Neurological Disorders, Stroke, University of California San Francisco. Permeability MRI in Cerebral Cavernous Malformations Type 1 in New Mexico: Effects of Statins. 2013.	NCT01764451	A1
60.	St. Justine's Hospital, Graceway Pharmaceuticals L. L. C. A Phase II Study of Imiquimod 5 % Cream for the Treatment of Hemangioma in Infancy. 2008.	NCT00601016	A3
61.	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Dana-Farber Cancer Institute, University of Virginia, University of Pittsburgh, Pfizer. Phase II Trial of Sunitinib (SU011248) in Patients With Recurrent or Inoperable Meningioma. 2014.	NCT00589784	A1
62.	University of California San Diego. Pilot Study of PDL to Treat BCC and SCCIS. 2010.	NCT01245972	A1
63.	University Hospital Bordeaux. Propranolol in Capillary Hemangiomas. 2012.	NCT00744185	A1
64.	Children's Research Institute. Propranolol Versus Prednisolone for Treatment of Symptomatic Hemangiomas. 2012.	NCT00967226	A3
65.	University Hospital Tuebingen. Prospective Controlled Study Evaluating Cryocontact Therapy of Infantile Hemangiomas of Preterm Infants. 2010.	NCT01059045	A1
66.	Southwest Hospital China. A Prospective Controlled Study on Treatment of Giant Cavernous Hemangiomas of the Liver. 2014.	NCT01471080	A1
67.	Centre Hospitalier Universitaire Amiens. Prospective Evaluation of the Efficacy of Sirolimus (Rapamune®) in the Treatment of Severe Arteriovenous Malformations. 2014.	NCT02042326	A1
68.	Ohio State University, Gayle Gordillo, Nationwide Children's Hospital. A Prospective Longitudinal Study to Identify Biomarkers in Children With Hemangiomas. 2014.	NCT01598116	A3
69.	Rady Children's Hospital San Diego. A Prospective Study Comparing the Incidence of Infantile Hemangiomas Following Normal Pregnancies Versus Pregnancies Complicated by	NCT00490607	A3

	Placental Abnormalities. 2007.		
70.	Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Psychosocial Consequences of the Screening of Von Hippel Lindau Diseases for Patients Operated for a hémangioblastoma of Nervous Central System. 2014.	NCT02120040	A2
71.	The Hospital for Sick Children, Society for Pediatric Dermatology. Pulse Steroids Versus Oral Steroids in Problematic Hemangiomas of Infancy. 2012.	NCT00312520	A2
72.	University Hospital Dubrava. Quantitative Real-time Ultrasound Elastography for Characterisation of Liver Tumors. 2014.	NCT02156700	A1
73.	Development F. D. A. Office of Orphan Products, Children's Hospital Boston. Randomized Study of Hormonal Regulation of Infantile Hemangioma. 2005.	NCT00004436	A2
74.	Columbia University, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. A Randomized Trial of Unruptured Brain AVMs. 2013.	NCT00389181	A1
75.	National Institutes of Health Clinical Center, National Eye Institute. Ranibizumab Injections to Treat Retinal Tumors in Patients With Von Hippel-Lindau Syndrome. 2007.	NCT00089765	A1
76.	Medical College of Wisconsin. Registry for Vascular Anomalies Associated With Coagulopathy. 2013.	NCT00576888	A3
77.	St. Michael's Hospital Toronto. Reperfusion of Pulmonary Arteriovenous Malformations After Embolotherapy. 2014.	NCT01856842	A1
78.	The Radiosurgery Society, Advertek. RSSearch Patient Registry-Long Term Study of Use of SRS/SBRT. 2014.	NCT01885299	A1
79.	Children's Hospital Medical Center Cincinnati. Safety and Efficacy Study of Sirolimus in Complicated Vascular Anomalies. 2014.	NCT00975819	A2
80.	Seoul National University Hospital. The Safety and Efficiency of Propranolol as an Initial Treatment for Pediatric Hemangioma. 2014.	NCT01908972	A3
81.	St. Luke's-Roosevelt Hospital Center. Safety of Apollo Micro Catheter in Pediatric Patients. 2014.	NCT02085278	A2
82.	St. Michael's Hospital Toronto, The Physicians' Services Incorporated Foundation. Scalp Nerve Blocks for Post-Craniotomy Pain. 2012.	NCT00972790	A1
83.	St. John's Mercy Research Institute St Louis. Stereotactic Body Radiotherapy for Spine Tumors. 2013.	NCT01347307	A1
84.	ev, Microtherapeutics Inc. Study Comparing Onyx	NCT00857662	A1

	and TRUFILL in Brain Arteriovenous Malformations (AVMs). 2009.		
85.	Pierre Fabre Dermatology. Study in Infants With Infantile Hemangioma to Compare Propranolol Gel to Placebo. 2013.	NCT01512173	A1
86.	National Institutes of Health Clinical Center, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Study of Brain and Spinal Cord Tumor Growth and Cyst Development in Patients With Von Hippel Lindau Disease. 2014.	NCT00005902	A1
87.	Yale University. A Study of CCCTC-binding Factor (CTCF) in Infantile Hemangiomas. 2014.	NCT00974129	A2
88.	TopoTarget A. S. Study of PXD101 Alone and in Combination With 5-Fluorouracil (5-FU) in Patients With Advanced Solid Tumors. 2013.	NCT00413322	A1
89.	University of Alabama at Birmingham, Health Services Foundation, The Kirklin Clinic at Acton Road. A Study of Spinal Radiosurgery. 2014.	NCT00573872	A1
90.	Children's Hospital Medical Center Cincinnati, Pfizer. A Study to Compare Vincristine to Sirolimus for Treatment of High Risk Vascular Tumors. 2014.	NCT02110069	A2
91.	National Institutes of Health Clinical Center, National Eye Institute. Sunitinib Malate to Treat Advanced Eye Disease in Patients With Von Hippel-Lindau Syndrome. 2011.	NCT00673816	A1
92.	University of California San Francisco, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Tetracycline-Derivatives for Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations and Aneurysms. 2013.	NCT00243893	A1
93.	Northport Veterans Affairs Medical Center, Georgia Regents University, University of Massachusetts Worcester. Thalidomide Reduces Arteriovenous Malformation Related Gastrointestinal Bleeding. 2011.	NCT00389935	A1
94.	The University of Texas Health Science Center at San Antonio, Alice K. Gong. Timolol for the Prevention of Proliferation of Infantile Hemangioma (TiPPIH Trial). 2013.	NCT01434849	A2
95.	Children's Hospital of Philadelphia, Society for Pediatric Dermatology. Timolol Option for Ulcerated Hemangiomas (TOUCH Trial). 2014.	NCT01408056	A2
96.	Oregon Health, Science University. Topical Timolol 0.5% Solution for Proliferating Infantile Hemangiomas. 2010.	NCT01147601	A2
97.	Mahidol University. Topical Timolol for Superficial Infantile Hemangioma. 2012.	NCT01685398	A2

98.	Rady Children's Hospital San Diego, Pharmaceuticals I. C. N. Topical Timolol Gel for the Treatment of Infantile Hemangiomas. 2014.	NCT02145884	A2
99.	Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Treatment of Brain AVMs (TOBAS) Study. 2014.	NCT02098252	A1
100.	University Hospital Caen. Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia of the Nasal Mucosa by Intranasal Bevacizumab : Search for Effective Dose. 2014.	NCT02157987	A1
101.	Wills Eye, University of Medicine, Dentistry of New Jersey. Treatment of Port-wine Mark in Sturge-Weber Syndrome Using Topical Timolol. 2013.	NCT01533376	A1
102.	Novartis, Novartis Pharmaceuticals. Treatment of Von Hippel-Lindau (VHL)-Related Hemangioblastoma With PTK787/ZK 222584. 2011.	NCT00052013	A1
103.	Vitreous -Retina- Macula Consultants of New York, Regeneron Pharmaceuticals. Use of Eylea for the Treatment of an Optic Nerve Hemangioma. 2013.	NCT01714115	A1
104.	Johns Hopkins University, Vascular Birthmarks Foundation. Use of the Atkins Diet for Children With Sturge Weber Syndrome. 2010.	NCT00639730	A1
105.	Penumbra Inc. Visceral Artery Aneurysm Embolization by the Penumbra Ruby™ Coil System. 2014.	NCT02079818	A1
106.	National Cancer Institute. Vismodegib and Gamma-Secretase/Notch Signalling Pathway Inhibitor RO4929097 in Treating Patients With Advanced or Metastatic Sarcoma. 2014.	NCT01154452	A1
107.	University Medical Centre Groningen, Alliance V. H. L. Family. Visualizing Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Producing Lesions in Von Hippel-Lindau Disease. 2012.	NCT00970970	A1

Tabelle 4-107: Liste der im Studienregister *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs)

Nr.	Titel	Registrier-nummer	Ausschluss-grund
1.	National Hospital Organization Nagoya Medical Center. Assessment of the therapeutic effect of oral propranolol on retinochoroidal hemangioma. 2014.	JPRN-UMIN000006623	A3
2.	University of Tokyo. Clinical study of oral propranolol treatment for infantile hemangiomas. 2014.	JPRN-UMIN000004604	A3
3.	Gifu University Graduate School of Medicine. Clinical study of oral propranolol treatment for pediatric hemangioma and lymphangioma. 2014.	JPRN-UMIN000004453	A3
4.	Juntendo University School of Medicine. Clinical study to elucidate the efficacy of oral propranolol treatment for infantile hemangiomas. 2014.	JPRN-UMIN000012123	A3
5.	Toranomon Hospital. Clinical study to prove the efficacy and safety of topical timolol for infantile hemangiomas. 2014.	JPRN-UMIN000005387	A2
6.	Saga University Hospital. Clinical trial of ethanolamine oleate sclerotherapy for hemangioma in the oral and maxillofacial region. 2014.	JPRN-UMIN000002558	A3
7.	Massachusetts General Hospital. A Clinical Trial of Pulsed-dye Laser Versus Timolol Topical Solution Versus Observation on the Growth of Hemangioma in Newborn. 2014.	NCT01873131	A2
8.	Medical College of Wisconsin, Development F. D. A. Office of Orphan Products. Clinical Trial of Vincristine vs. Prednisolone for Treatment of Complicated Hemangiomas. 2013.	NCT00555464	A2
9.	Indian Council of Medical Research. A Clinical trial to study the effect of two drugs given orally, Steroids (prednisolone) and propranolol in children less than 1 year of age with infantile hemangiomas (Benign tumour of blood vessels). 2012.	CTRI/2012/12/003267	A3
10.	Post Graduate Institute of Medical Education and Research. A clinical trial to study the effect of two drugs, triamcinolone and methylprednisolone injection in patients with capillary hemangioma (malformation of blood vessels). 2011.	CTRI/2011/11/002169	A2

11.	University of Sao Paulo, University of Sao Paulo General Hospital. Comparative Study of the Use of Beta Blocker and Oral Corticosteroid in the Treatment of Infantile Hemangioma. 2013.	NCT01072045	A5
12.	Hospital Royal Children's Hospital Vic, Australia,. Comparing two treatments for ulcerated hemangiomas. 2005.	ACTRN12605000172606	A3
13.	Seattle Children's Hospital. Corticosteroids With Placebo Versus Corticosteroids With Propranolol Treatment of Infantile Hemangiomas (IH). 2013.	NCT01074437	A2
14.	University of Arkansas. Diagnosis of Hemangiomas and Vascular Malformations. 2012.	NCT00577213	A3
15.	The first hospital affiliated to Xinjiang Medical University. Effect of operation and expectant therapy for the prognosis of hemangiomas of liver in adults-a randomized control trial. 2008.	ChiCTR-TRC-08000057	A1
16.	UH Montpellier. Efficacy and safety of acebutolol versus propranolol in the proliferative phase of infantile hemangiomas. 2012.	EUCTR2011-004145-41-FR	A2
17.	University Hospital Montpellier. Efficacy and Safety of Propranolol Versus Acebutolol on the Proliferative Phase of Infantile Hemangioma. 2014.	NCT01743885	A2
18.	Tehran University of Medical Sciences. Efficacy of PDL laser and topical propranolol in treatment of infantile hemangioma. 2012.	IRCT201110137787N1	A2
19.	Kanazawa Medical University Hospital. Evaluation of efficacy of propranolol on hemangioma and lymphangioma. 2014.	JPRN-UMIN000004626	A3
20.	Sunnybrook Health Sciences Centre. Gadofosveset Trisodium (Ablavar, Gdfos) in Distinguishing Hemangiomas and Metastases: A Prospective Trial. 2014.	NCT02036008	A1
21.	Medical College of Wisconsin. Genetic Analysis of PHACE Syndrome (Hemangioma With Other Congenital Anomalies). 2013.	NCT01016756	A3
22.	Medical College of Wisconsin, Children's Hospital, Health System Foundation Wisconsin. Genetic Basis of Hemangiomas. 2013.	NCT00466375	A3
23.	Medical College of Wisconsin, University of	NCT00394888	A3

	California San Francisco, Columbia University, Baylor College of Medicine, Hospital St Justine, State University of New York - Downstate Medical Center, et al. Hemangioma Associated With High Rates of Morbidity. 2013.		
24.	University of California San Francisco, Mayo Clinic, Medical College of Wisconsin. Hemangioma Growth During the First 6 Months of Life. 2013.	NCT00911781	A3
25.	Medical College of Wisconsin. Immune Suppression Of Infants Treated With Steroids. 2013.	NCT00433940	A2
26.	Children's Mercy Hospital Kansas City, Medical College of Wisconsin, University of California San Francisco, Columbia University, Baylor College of Medicine, Northwestern University, et al. Incidence of Hepatic Hemangiomas in Patients With Cutaneous Hemangiomas. 2011.	NCT00374335	A3
27.	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale France, European Commission, Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris. Long Term Neurocognitive Effects of Low-dose Radiation in the Brain: Study of 150 Patients in the French Hemangioma Cohort. 2013.	NCT01960751	A1
28.	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE. A multicentre, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of Propranolol in infants treated for proliferating infantile hemangiomas (IHs) requiring systemic therapy. 2010.	EUCTR2009-018102-22-FR	A5
29.	The Hospital for Sick Children. Nadolol for Proliferating Infantile Hemangiomas. 2013.	NCT01010308	A3
30.	Hannover Medical School. Off Label Use of Propranolol for Infancy Hemangiomas. 2012.	NCT01211080	A3
31.	ISTITUTO PER L'INFANZIA BURLO GAROFOLO. Open randomized study on propranolol vs prednisone for haemangioma in patients younger than 18 months of age - Propranolol vs prednisone for haemangiomas. 2009.	EUCTR2009-017241-55-IT	A3
32.	Columbia University. Optical Tomographic Imaging of Infantile Hemangiomas. 2014.	NCT01673971	A3
33.	Tokushima University Hospital. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas. 2014.	JPRN-UMIN000007664	A3

34.	St. Justine's Hospital, Graceway Pharmaceuticals L. L. C. A Phase II Study of Imiquimod 5 % Cream for the Treatment of Hemangioma in Infancy. 2008.	NCT00601016	A3
35.	Hospital Sydney Children's Hospital. Propranolol for infantile haemangiomas. 2010.	ACTRN12611000004965	A2
36.	Plastic and Reconstructive Surgery Keio university, School of medicine,. Propranolol for infantile hemangiomas. 2014.	JPRN-UMIN000011944	A3
37.	University Hospital Bordeaux. Propranolol in Capillary Hemangiomas. 2012.	NCT00744185	A1
38.	Tohoku University Hospital. Propranolol therapy for pediatric hemangioma and lymphangioma. 2014.	JPRN-UMIN000005990	A3
39.	Children's Research Institute. Propranolol Versus Prednisolone for Treatment of Symptomatic Hemangiomas. 2012.	NCT00967226	A3
40.	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Propranololtherapy in infants and toddlers with severe hemangioma. 2010.	EUCTR2010-019754-41-DE	A3
41.	University Hospital Tuebingen. Prospective Controlled Study Evaluating Cryocontact Therapy of Infantile Hemangiomas of Preterm Infants. 2010.	NCT01059045	A1
42.	Southwest Hospital China. A Prospective Controlled Study on Treatment of Giant Cavernous Hemangiomas of the Liver. 2014.	NCT01471080	A1
43.	Ohio State University, Gayle Gordillo, Nationwide Children's Hospital. A Prospective Longitudinal Study to Identify Biomarkers in Children With Hemangiomas. 2014.	NCT01598116	A3
44.	Rady Children's Hospital San Diego. A Prospective Study Comparing the Incidence of Infantile Hemangiomas Following Normal Pregnancies Versus Pregnancies Complicated by Placental Abnormalities. 2007.	NCT00490607	A3
45.	The Hospital for Sick Children, Society for Pediatric Dermatology. Pulse Steroids Versus Oral Steroids in Problematic Hemangiomas of Infancy. 2012.	NCT00312520	A2
46.	West China Hospital of Sichuan University. Randomized clinical trial of laparoscopic radiofrequency ablation versus open resection in the treatment of symptomatic-enlarging hepatic hemangiomas. 2011.	ChiCTR-TRC-11001450	A2

47.	Development F. D. A. Office of Orphan Products, Children's Hospital Boston. Randomized Study of Hormonal Regulation of Infantile Hemangioma. 2005.	NCT00004436	A2
48.	Hospital Hutt Valley DHB. Renin-Angiotensin System and Other Markers in Strawberry Birthmarks in infants and young children with growing problematic haemangiomas. 2012.	ACTRN12612001227886	A1
49.	Seoul National University Hospital. The Safety and Efficiency of Propranolol as an Initial Treatment for Pediatric Hemangioma. 2014.	NCT01908972	A2
50.	Pierre Fabre Dermatology. Study in Infants With Infantile Hemangioma to Compare Propranolol Gel to Placebo. 2013.	NCT01512173	A2
51.	Pierre Fabre Dermatologie Represented by Institut de Recherche Pierre Fabre. Study in infants with infantile hemangioma to compare propranolol gel to placebo. 2011.	EUCTR2011-003144-50-ES	A2
52.	Yale University. A Study of CCCTC-binding Factor (CTCF) in Infantile Hemangiomas. 2014.	NCT00974129	A2
53.	Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital. Study of the natural history of liver hemangioma. 2011.	ChiCTR-OCS-11001298	A2
54.	Hospital Hutt Valley District Health Board. Targeted treatment of haemangioma with captopril. 2011.	ACTRN12611000523909	A3
55.	The University of Texas Health Science Center at San Antonio, Alice K. Gong. Timolol for the Prevention of Proliferation of Infantile Hemangioma (TiPPIH Trial). 2013.	NCT01434849	A2
56.	Children's Hospital of Philadelphia, Society for Pediatric Dermatology. Timolol Option for Ulcerated Hemangiomas (TOUCH Trial). 2014.	NCT01408056	A2
57.	GCS Medical College and research centre. To evaluate Efficacy and Safety of oral Propranolol in enlarging Hemangioma in children less than one year. 2013.	CTRI/2013/09/003975	A3
58.	Oregon Health, Science University. Topical Timolol 0.5% Solution for Proliferating Infantile Hemangiomas. 2010.	NCT01147601	A2
59.	Mahidol University. Topical Timolol for Superficial Infantile Hemangioma. 2012.	NCT01685398	A2
60.	Hospital Sydney Children's Hospital. Topical timolol maleate gel for non-complicated	ACTRN12610001069044	A2

	superficial infantile haemangiomas. 2010.		
61.	Investigador del estudio: Dr. Agustín Alomar Muntañola. Tratamiento de los hemangiomas de la infancia con imiquimod tópico al 5%. 2006.	EUCTR2004-001262-40-ES	A2
62.	Keio University School of Medicine. Trial of Photodynamic Therapy for Port Wine Stains (capillary hemangioma) with Talaporfin Sodium. 2014.	JPRN-UMIN000000684	A3
63.	Vitreous -Retina- Macula Consultants of New York, Regeneron Pharmaceuticals. Use of Eylea for the Treatment of an Optic Nerve Hemangioma. 2013.	NCT01714115	A1
64.	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI. The use of systemic propranolol in congenital hemangiomas - CDO0901. 2010.	EUCTR2009-014571-49-IT	A5

Tabelle 4-108: Liste der im Studienregister *PharmNet* identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs)

Nr.	Titel	Registrier-nummer	Ausschluss-grund
1.	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Multizentrische, prospektive, einarmige Phase III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Therapie mit Propranolol (ProAngiol Saft; 2 mg/kg KG/Tag mit fakultativer Dosiserhöhung auf 3 mg/kg KG/Tag) bei Säuglingen im Alter von 4 Wochen bis 11 Monaten mit schweren, proliferierenden Hämangiomen 2010.	2010-019754-41	A3

Tabelle 4-109: Liste der im Studienregister *Clinical Trials Register EU* identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs)

Nr.	Titel	Registrier-nummer	Ausschluss-grund
1.	UH Montpellier. Efficacy and safety of acebutolol versus propranolol in the proliferative phase of infantile hemangiomas. 2010.	2011-004145-41	A2

2.	CHU de Bordeaux. Etude clinique randomisée du propranolol versus placebo dans le traitement des hémangiomes capillaires infantiles. 2008.	2008-000202-36	A5
3.	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE. A multicentre, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of Propranolol in infants treated for proliferating infantile hemangiomas (IHs) requiring systemic therapy. 2010.	2009-018102-22	A5
4.	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Multizentrische, prospektive, einarmige Phase III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Therapie mit Propranolol (ProAngiol Saft; 2 mg/kg KG/Tag mit fakultativer Dosiserhöhung auf 3 mg/kg KG/Tag) bei Säuglingen im Alter von 4 Wochen bis 11 Monaten mit schweren, proliferierenden Hämangiomen	2010-019754-41	A2
5.	ISTITUTO PER L'INFANZIA BURLO GAROFOLO. Open randomized study on propranolol vs prednisone for haemangioma in patients younger than 18 months of age. 2009.	2009-017241-55	A2
6.	Shionogi USA Inc. An open-label safety study of S-888711 in adult subjects with relapsed persistent or chronic immune thrombocytopenia with or without prior splenectomy. 2010.	2009-017942-30	A1
7.	Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust. A Phase II Trial of Sorafenib (a tyrosine kinase inhibitor) given orally twice daily in renal cancer patients with vHL syndrome. 2008.	2007-002132-29	A1
8.	UMC Utrecht. Primovist enhanced MRI for the detection and evaluation of focal liver lesions. 2010.	2009-012115-18	A1
9.	Pierre Fabre Dermatologie Represented by Institut de Recherche Pierre Fabre. A randomised, double blind, controlled, multicentre study in infants with infantile hemangioma to compare propranolol gel to placebo. 2011.	2011-003144-50	A2
10.	Investigador del estudio: Dr. Agustín Alomar Muntañola. Tratamiento de los hemangiomas de la infancia con imiquimod tópico al 5%. 2005.	2004-001262-40	A2
11.	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI.	2009-014571-49	A5

	The use of systemic propranolol in congenital hemangiomas. 2010.		
--	--	--	--

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es wurden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die genaue Formulierung der Ausschlusskriterien ist der Tabelle 4-8 zu entnehmen. Die Treffer sind alphabetisch nach Titel sortiert.

Tabelle 4-110: Liste der im Studienregister *clinicaltrials.gov* identifizierten, aber für die Darstellung weiterer Untersuchungen ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.

Nr.	Titel	Registrier-nummer	Ausschluss-grund
1.	Baylor College of Medicine, Novartis Pharmaceuticals. Adjunctive Everolimus (RAD 001) Therapy for Epilepsy in Children With Sturge-Weber Syndrome (SWS). 2014.	NCT01997255	A1
2.	University of Arkansas. Airway Vascular Lesions. 2013.	NCT00866827	A3
3.	University of Lausanne Hospitals. The Angioma's Treatment Evaluation With Laser Doppler Imaging (LDI). 2013.	NCT01759082	A3
4.	Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Genentech. Bevacizumab (Avastin) in Unresectable/Recurrent Hemangioblastoma From Von-Hippel-Lindau Disease. 2012.	NCT01015300	A1
5.	Hugo W. Moser Research Institute at Kennedy Krieger Inc, National Institutes of Health, University of California San Francisco, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Biomarker Development in Sturge-Weber Syndrome. 2013.	NCT01345305	A1
6.	Imperial College London, The Margaret Hayton H. H. T. Fund. Case Notes Review on Patients With Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. 2008.	NCT00230685	A1
7.	Southwest Hospital China, Shuguo Zheng M. D. Classical Procedure Versus Intrahepatic Glisson's	NCT01567631	A1

	Approach. 2012.		
8.	National Institutes of Health Clinical Center, National Cancer Institute. Clinical Manifestations and Molecular Bases of Heritable Urologic Malignant Disorders. 2014.	NCT00001238	A1
9.	Massachusetts General Hospital. A Clinical Trial of Pulsed-dye Laser Versus Timolol Topical Solution Versus Observation on the Growth of Hemangioma in Newborn. 2014.	NCT01873131	A2
10.	Medical College of Wisconsin, Development F. D. A. Office of Orphan Products. Clinical Trial of Vincristine vs. Prednisolone for Treatment of Complicated Hemangiomas. 2013.	NCT00555464	A2
11.	University of Sao Paulo, University of Sao Paulo General Hospital. Comparative Study of the Use of Beta Blocker and Oral Corticosteroid in the Treatment of Infantile Hemangioma. 2013.	NCT01072045	A2
12.	Foothills Medical Centre, Vancouver General Hospital, London Health Sciences Centre, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. A Comparison of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) and Contrast Enhanced Computed Tomography (CT) or Magnetic Resonance Imaging (MRI) for Characterization of Focal Liver Masses. 2012.	NCT00828607	A1
13.	Northwestern University. Comparison of Electrodesiccation, Potassium Titanyl Phosphate (KTP) Laser and Pulsed Dye Laser for Treatment of Cherry Angiomata. 2013.	NCT00791908	A1
14.	Imperial College London. Contrast Echocardiography in Patients With Pulmonary Arteriovenous Malformations (PAVMs). 2008.	NCT00733759	A1
15.	Societatea Romana de Ultrasonografie in Medicina si Biologie, Centrul de Cercetare in Gastroenterologie si Hepatologie Craiova, Clinica de Gastroenterologie si Hepatologie U. M. F. Timisoara, Institutul Regional de Gastroenterologie-Hepatologie "prof.dr. Octavian Fodor Cluj-Napoca, Institutul Clinic Fundeni Bucuresti, Clinica de Gastroenterologie Constanta. Contrast Enhanced Ultrasound For The Evaluation Of Focal Liver Lesions. 2011.	NCT01329458	A1
16.	Seattle Children's Hospital. Corticosteroids With Placebo Versus Corticosteroids With Propranolol Treatment of Infantile Hemangiomas (IH). 2013.	NCT01074437	A2
17.	University of Arkansas. Diagnosis of Hemangiomas and Vascular Malformations. 2012.	NCT00577213	A2
18.	National Institutes of Health Clinical Center,	NCT00001417	A1

	National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Direct Injection of Alcohol for the Treatment of Spinal Tumors. 2008.		
19.	National Institutes of Health Clinical Center, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Effect of Vorinostat on Nervous System Hemangioblastomas in Von Hippel-Lindau Disease (Missense Mutation Only). 2014.	NCT02108002	A1
20.	University Hospital Montpellier. Efficacy and Safety of Propranolol Versus Acebutolol on the Proliferative Phase of Infantile Hemangioma. 2014.	NCT01743885	A3
21.	Clinica Universidad de Navarra Universidad de Navarra. Efficacy and Safety Study of Topical Rapamycin Associated With Pulsed Dye Laser in Patients With Sturge-Weber Syndrome. 2014.	NCT02080624	A2
22.	National Institutes of Health Clinical Center, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Endolymphatic Sac Tumors in a Population of Patients With Von Hippel-Lindau Disease: The Natural History and Pathobiology, and a Prospective Non-Randomized Clinical Trial of Hearing Preservation Surgery in Patients With Early Stage Endolymphatic Sac Tumors. 2008.	NCT00001668	A1
23.	National Institutes of Health Clinical Center, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Evaluation and Treatment of Patients Spinal Blood Vessel Abnormalities. 2008.	NCT00001364	A1
24.	Center M. D. Anderson Cancer, Pfizer. Evaluation of Sunitinib Malate in Patients With Von Hippel-Lindau Syndrome (VHL) Who Have VHL Lesions to Follow. 2012.	NCT00330564	A1
25.	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Evaluation of Vertebroplasty Associated With Radiotherapy for Spine Metastases (EVAR). 2008.	NCT00267033	A1
26.	National Institutes of Health Clinical Center, National Eye Institute. EYE001 to Treat Retinal Tumors in Patients With Von Hippel-Lindau Syndrome. 2008.	NCT00056199	A1
27.	University Hospital Tours. French National Cohort of Children With Port Wine Stain. 2013.	NCT01364857	A1
28.	Beijing Tiantan Hospital. Functional Magnetic Resonance Imagine (fMRI) Navigation in Intracranial Arteriovenous Malformation Surgery. 2013.	NCT01758211	A1
29.	Sunnybrook Health Sciences Centre. Gadofosveset Trisodium (Ablavar, Gdfos) in Distinguishing Hemangiomas and Metastases: A Prospective	NCT02036008	A1

	Trial. 2014.		
30.	Institute Ohsu Knight Cancer, GlaxoSmithKline. Gemcitabine Hydrochloride With or Without Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Refractory Soft Tissue Sarcoma. 2014.	NCT01532687	A1
31.	Medical College of Wisconsin. Genetic Analysis of PHACE Syndrome (Hemangioma With Other Congenital Anomalies). 2013.	NCT01016756	A3
32.	Medical College of Wisconsin, Children's Hospital, Health System Foundation Wisconsin. Genetic Basis of Hemangiomas. 2013.	NCT00466375	A3
33.	State University of New York - Upstate Medical University. Genome-wide Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms of Brain Arteriovenous Malformations and Cerebral Aneurysm. 2013.	NCT01801488	A1
34.	Medical College of Wisconsin, University of California San Francisco, Columbia University, Baylor College of Medicine, Hospital St Justine, State University of New York - Downstate Medical Center, et al. Hemangioma Associated With High Rates of Morbidity. 2013.	NCT00394888	A3
35.	University of California San Francisco, Mayo Clinic, Medical College of Wisconsin. Hemangioma Growth During the First 6 Months of Life. 2013.	NCT00911781	A3
36.	University Health Network Toronto. Hippocampal Radiation Exposure and Memory. 2009.	NCT00603694	A1
37.	Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Identification of Genetic and Cellular Markers Associated With Vascular Endothelial Modifications in Cutaneous Arteriovenous Malformations. 2013.	NCT01774916	A1
38.	Karolinska University Hospital, Philips Medical Systems. Image Quality and Radiation Dose in Angiography. 2014.	NCT01381952	A!
39.	Medical College of Wisconsin. Immune Suppression Of Infants Treated With Steroids. 2013.	NCT00433940	A2
40.	Children's Mercy Hospital Kansas City, Medical College of Wisconsin, University of California San Francisco, Columbia University, Baylor College of Medicine, Northwestern University, et al. Incidence of Hepatic Hemangiomatosis in Patients With Cutaneous Hemangiomas. 2011.	NCT00374335	A3
41.	University of California Irvine, Montana Compton, Mainz University. Incidence of Ocular Antibodies in Patients With Sturge - Weber Syndrome (SWS). 2011.	NCT00610402	A1

42.	University of California San Francisco. Influence of MMP on Brain AVM Hemorrhage. 2013.	NCT00783523	A1
43.	Medical University of Vienna. The Influence of Two Different Hepatectomy Methods on Transection Speed and Chemokine Release From the Liver. 2013.	NCT01785212	A1
44.	Hugo W. Moser Research Institute at Kennedy Krieger Inc, National Institutes of Health, University of California San Francisco, National Institute of Neurological Disorders, Stroke, Duke University, et al. Innovative Approaches to Gauge Progression of Sturge-Weber Syndrome. 2013.	NCT01425944	A1
45.	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale France, European Commission, Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris. Long Term Neurocognitive Effects of Low-dose Radiation in the Brain: Study of 150 Patients in the French Hemangioma Cohort. 2013.	NCT01960751	A1
46.	Medical College of Wisconsin. Longitudinal Study of Neurologic, Cognitive, and Radiologic Outcomes of PHACE Syndrome. 2013.	NCT01018082	A3
47.	University of New Mexico, National Institute of Neurological Disorders, Stroke, University of California San Francisco. Modifiers of Disease Severity in Cerebral Cavernous Malformations. 2013.	NCT01764529	A3
48.	The Cleveland Clinic, National Heart Lung, Blood Institute. Molecular Determinants of Coronary Artery Disease. 2012.	NCT00590291	A1
49.	Bispebjerg Hospital. MRI for the Early Evaluation of Acute Intracerebral Hemorrhage. 2014.	NCT01689402	A1
50.	Eisai Inc, Eisai Co Ltd. A Multicenter, Open-label Study for E7040 in Japanese Subjects With Hypervascular Tumor and Subjects With Arteriovenous Malformation. 2014.	NCT01677624	A1
51.	The Hospital for Sick Children. Nadolol for Proliferating Infantile Hemangiomas. 2013.	NCT01010308	A3
52.	Beijing Tiantan Hospital, Dr. Yong Cao. Nationwide Treatment Survey of Intracranial Arteriovenous Malformation in China. 2013.	NCT01803685	A1
53.	Hannover Medical School. Off Label Use of Propranolol for Infancy Hemangiomas. 2012.	NCT01211080	A3
54.	Children's Hospital Medical Center Cincinnati, Society for Pediatric Dermatology. Ontogeny of Infantile Hemangiomas With Skin Imaging Modalities. 2013.	NCT02061735	A2
55.	Covidien. ONYX Evaluation in the Endovascular Treatment of Cerebral Arteriovenous	NCT02180958	A1

	Malformations (cAVM). 2014.		
56.	University of California Irvine, Montana Compton, Beckman Laser Institute University of California Irvine. Optical Biopsy of Human Skin in Conjunction With Laser Treatment. 2011.	NCT00540566	A1
57.	Columbia University. Optical Tomographic Imaging of Infantile Hemangiomas. 2014.	NCT01673971	A3
58.	University of Washington, National Cancer Institute. Pazopanib Hydrochloride Followed By Chemotherapy and Surgery in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma. 2014.	NCT01446809	A1
59.	University of New Mexico, National Institute of Neurological Disorders, Stroke, University of California San Francisco. Permeability MRI in Cerebral Cavernous Malformations Type 1 in New Mexico: Effects of Statins. 2013.	NCT01764451	A1
60.	St. Justine's Hospital, Graceway Pharmaceuticals L. L. C. A Phase II Study of Imiquimod 5 % Cream for the Treatment of Hemangioma in Infancy. 2008.	NCT00601016	A3
61.	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Dana-Farber Cancer Institute, University of Virginia, University of Pittsburgh, Pfizer. Phase II Trial of Sunitinib (SU011248) in Patients With Recurrent or Inoperable Meningioma. 2014.	NCT00589784	A1
62.	University of California San Diego. Pilot Study of PDL to Treat BCC and SCCIS. 2010.	NCT01245972	A1
63.	University Hospital Bordeaux. Propranolol in Capillary Hemangiomas. 2012.	NCT00744185	A1
64.	Children's Research Institute. Propranolol Versus Prednisolone for Treatment of Symptomatic Hemangiomas. 2012.	NCT00967226	A5
65.	University Hospital Tuebingen. Prospective Controlled Study Evaluating Cryocontact Therapy of Infantile Hemangiomas of Preterm Infants. 2010.	NCT01059045	A1
66.	Southwest Hospital China. A Prospective Controlled Study on Treatment of Giant Cavernous Hemangiomas of the Liver. 2014.	NCT01471080	A1
67.	Centre Hospitalier Universitaire Amiens. Prospective Evaluation of the Efficacy of Sirolimus (Rapamune®) in the Treatment of Severe Arteriovenous Malformations. 2014.	NCT02042326	A1
68.	Ohio State University, Gayle Gordillo, Nationwide Children's Hospital. A Prospective Longitudinal Study to Identify Biomarkers in Children With Hemangiomas. 2014.	NCT01598116	A3
69.	Rady Children's Hospital San Diego. A	NCT00490607	A3

	Prospective Study Comparing the Incidence of Infantile Hemangiomas Following Normal Pregnancies Versus Pregnancies Complicated by Placental Abnormalities. 2007.		
70.	Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Psychosocial Consequences of the Screening of Von Hippel Lindau Diseases for Patients Operated for a hémangioblastoma of Nervous Central System. 2014.	NCT02120040	A2
71.	The Hospital for Sick Children, Society for Pediatric Dermatology. Pulse Steroids Versus Oral Steroids in Problematic Hemangiomas of Infancy. 2012.	NCT00312520	A2
72.	University Hospital Dubrava. Quantitative Real-time Ultrasound Elastography for Characterisation of Liver Tumors. 2014.	NCT02156700	A1
73.	Development F. D. A. Office of Orphan Products, Children's Hospital Boston. Randomized Study of Hormonal Regulation of Infantile Hemangioma. 2005.	NCT00004436	A2
74.	Columbia University, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. A Randomized Trial of Unruptured Brain AVMs. 2013.	NCT00389181	A1
75.	National Institutes of Health Clinical Center, National Eye Institute. Ranibizumab Injections to Treat Retinal Tumors in Patients With Von Hippel-Lindau Syndrome. 2007.	NCT00089765	A1
76.	Medical College of Wisconsin. Registry for Vascular Anomalies Associated With Coagulopathy. 2013.	NCT00576888	A3
77.	St. Michael's Hospital Toronto. Reperfusion of Pulmonary Arteriovenous Malformations After Embolotherapy. 2014.	NCT01856842	A1
78.	The Radiosurgery Society, Advertek. RSSearch Patient Registry-Long Term Study of Use of SRS/SBRT. 2014.	NCT01885299	A1
79.	Children's Hospital Medical Center Cincinnati. Safety and Efficacy Study of Sirolimus in Complicated Vascular Anomalies. 2014.	NCT00975819	A2
80.	Seoul National University Hospital. The Safety and Efficiency of Propranolol as an Initial Treatment for Pediatric Hemangioma. 2014.	NCT01908972	A5
81.	St. Luke's-Roosevelt Hospital Center. Safety of Apollo Micro Catheter in Pediatric Patients. 2014.	NCT02085278	A2
82.	St. Michael's Hospital Toronto, The Physicians' Services Incorporated Foundation. Scalp Nerve Blocks for Post-Craniotomy Pain. 2012.	NCT00972790	A1
83.	St. John's Mercy Research Institute St Louis.	NCT01347307	A1

	Stereotactic Body Radiotherapy for Spine Tumors. 2013.		
84.	ev, Microtherapeutics Inc. Study Comparing Onyx and TRUFILL in Brain Arteriovenous Malformations (AVMs). 2009.	NCT00857662	A1
85.	Pierre Fabre Dermatology. Study in Infants With Infantile Hemangioma to Compare Propranolol Gel to Placebo. 2013.	NCT01512173	A1
86.	National Institutes of Health Clinical Center, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Study of Brain and Spinal Cord Tumor Growth and Cyst Development in Patients With Von Hippel Lindau Disease. 2014.	NCT00005902	A1
87.	Yale University. A Study of CCCTC-binding Factor (CTCF) in Infantile Hemangiomas. 2014.	NCT00974129	A2
88.	TopoTarget A. S. Study of PXD101 Alone and in Combination With 5-Fluorouracil (5-FU) in Patients With Advanced Solid Tumors. 2013.	NCT00413322	A1
89.	University of Alabama at Birmingham, Health Services Foundation, The Kirklin Clinic at Acton Road. A Study of Spinal Radiosurgery. 2014.	NCT00573872	A1
90.	Children's Hospital Medical Center Cincinnati, Pfizer. A Study to Compare Vincristine to Sirolimus for Treatment of High Risk Vascular Tumors. 2014.	NCT02110069	A2
91.	National Institutes of Health Clinical Center, National Eye Institute. Sunitinib Malate to Treat Advanced Eye Disease in Patients With Von Hippel-Lindau Syndrome. 2011.	NCT00673816	A1
92.	University of California San Francisco, National Institute of Neurological Disorders, Stroke. Tetracycline-Derivatives for Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations and Aneurysms. 2013.	NCT00243893	A1
93.	Northport Veterans Affairs Medical Center, Georgia Regents University, University of Massachusetts Worcester. Thalidomide Reduces Arteriovenous Malformation Related Gastrointestinal Bleeding. 2011.	NCT00389935	A1
94.	The University of Texas Health Science Center at San Antonio, Alice K. Gong. Timolol for the Prevention of Proliferation of Infantile Hemangioma (TiPPIH Trial). 2013.	NCT01434849	A2
95.	Children's Hospital of Philadelphia, Society for Pediatric Dermatology. Timolol Option for Ulcerated Hemangiomas (TOUCH Trial). 2014.	NCT01408056	A2
96.	Oregon Health, Science University. Topical Timolol 0.5% Solution for Proliferating Infantile	NCT01147601	A2

	Hemangiomas. 2010.		
97.	Mahidol University. Topical Timolol for Superficial Infantile Hemangioma. 2012.	NCT01685398	A2
98.	Rady Children's Hospital San Diego, Pharmaceuticals I. C. N. Topical Timolol Gel for the Treatment of Infantile Hemangiomas. 2014.	NCT02145884	A2
99.	Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Treatment of Brain AVMs (TOBAS) Study. 2014.	NCT02098252	A1
100.	University Hospital Caen. Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia of the Nasal Mucosa by Intranasal Bevacizumab : Search for Effective Dose. 2014.	NCT02157987	A1
101.	Wills Eye, University of Medicine, Dentistry of New Jersey. Treatment of Port-wine Mark in Sturge-Weber Syndrome Using Topical Timolol. 2013.	NCT01533376	A1
102.	Novartis, Novartis Pharmaceuticals. Treatment of Von Hippel-Lindau (VHL)-Related Hemangioblastoma With PTK787/ZK 222584. 2011.	NCT00052013	A1
103.	Vitreous -Retina- Macula Consultants of New York, Regeneron Pharmaceuticals. Use of Eylea for the Treatment of an Optic Nerve Hemangioma. 2013.	NCT01714115	A1
104.	Johns Hopkins University, Vascular Birthmarks Foundation. Use of the Atkins Diet for Children With Sturge Weber Syndrome. 2010.	NCT00639730	A1
105.	Penumbra Inc. Visceral Artery Aneurysm Embolization by the Penumbra Ruby™ Coil System. 2014.	NCT02079818	A1
106.	National Cancer Institute. Vismodegib and Gamma-Secretase/Notch Signalling Pathway Inhibitor RO4929097 in Treating Patients With Advanced or Metastatic Sarcoma. 2014.	NCT01154452	A1
107.	University Medical Centre Groningen, Alliance V. H. L. Family. Visualizing Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Producing Lesions in Von Hippel-Lindau Disease. 2012.	NCT00970970	A1

Tabelle 4-111: Liste der im Studienregister *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* identifizierten, aber für die Darstellung weiterer Untersuchungen ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.

Nr.	Titel	Registrier- nummer	Ausschluss- grund
1.	National Hospital Organization Nagoya Medical Center. Assessment of the therapeutic effect of oral propranolol on retinochoroidal hemangioma. 2014.	JPRN-UMIN000006623	A5
2.	University of Tokyo. Clinical study of oral propranolol treatment for infantile hemangiomas. 2014.	JPRN-UMIN000004604	A5
3.	Gifu University Graduate School of Medicine. Clinical study of oral propranolol treatment for pediatric hemangioma and lymphangioma. 2014.	JPRN-UMIN000004453	A5
4.	Juntendo University School of Medicine. Clinical study to elucidate the efficacy of oral propranolol treatment for infantile hemangiomas. 2014.	JPRN-UMIN000012123	A5
5.	Toranomon Hospital. Clinical study to prove the efficacy and safety of topical timolol for infantile hemangiomas. 2014.	JPRN-UMIN000005387	A2
6.	Saga University Hospital. Clinical trial of ethanolamine oleate sclerotherapy for hemangioma in the oral and maxillofacial region. 2014.	JPRN-UMIN000002558	A3
7.	Massachusetts General Hospital. A Clinical Trial of Pulsed-dye Laser Versus Timolol Topical Solution Versus Observation on the Growth of Hemangioma in Newborn. 2014.	NCT01873131	A2
8.	Medical College of Wisconsin, Development F. D. A. Office of Orphan Products. Clinical Trial of Vincristine vs. Prednisolone for Treatment of Complicated Hemangiomas. 2013.	NCT00555464	A2
9.	Indian Council of Medical Research. A Clinical trial to study the effect of two drugs given orally, Steroids (prednisolone) and propranolol in children less than 1 year of age with infantile hemangiomas (Benign tumour of blood vessels). 2012.	CTRI/2012/12/003267	A5
10.	Post Graduate Institute of Medical Education and Research. A clinical trial to study the effect of two drugs, triamcinolone and methylprednisolone injection in patients with capillary hemangioma (malformation of	CTRI/2011/11/002169	A2

	blood vessels). 2011.		
11.	University of Sao Paulo, University of Sao Paulo General Hospital. Comparative Study of the Use of Beta Blocker and Oral Corticosteroid in the Treatment of Infantile Hemangioma. 2013.	NCT01072045	A2
12.	Hospital Royal Children's Hospital Vic, Australia., Comparing two treatments for ulcerated hemangiomas. 2005.	ACTRN12605000172606	A3
13.	Seattle Children's Hospital. Corticosteroids With Placebo Versus Corticosteroids With Propranolol Treatment of Infantile Hemangiomas (IH). 2013.	NCT01074437	A2
14.	University of Arkansas. Diagnosis of Hemangiomas and Vascular Malformations. 2012.	NCT00577213	A3
15.	The first hospital affiliated to Xinjiang Medical University. Effect of operation and expectant therapy for the prognosis of hemangiomas of liver in adults-a randomized control trial. 2008.	ChiCTR-TRC-08000057	A1
16.	UH Montpellier. Efficacy and safety of acebutolol versus propranolol in the proliferative phase of infantile hemangiomas. 2012.	EUCTR2011-004145-41-FR	A3
17.	University Hospital Montpellier. Efficacy and Safety of Propranolol Versus Acebutolol on the Proliferative Phase of Infantile Hemangioma. 2014.	NCT01743885	A3
18.	Tehran University of Medical Sciences. Efficacy of PDL laser and topical propranolol in treatment of infantile hemangioma. 2012.	IRCT201110137787N1	A2
19.	Kanazawa Medical University Hospital. Evaluation of efficacy of propranolol on hemangioma and lymphangioma. 2014.	JPRN-UMIN000004626	A5
20.	Sunnybrook Health Sciences Centre. Gadofosveset Trisodium (Ablavar, Gdfos) in Distinguishing Hemangiomas and Metastases: A Prospective Trial. 2014.	NCT02036008	A1
21.	Medical College of Wisconsin. Genetic Analysis of PHACE Syndrome (Hemangioma With Other Congenital Anomalies). 2013.	NCT01016756	A3
22.	Medical College of Wisconsin, Children's Hospital, Health System Foundation Wisconsin. Genetic Basis of Hemangiomas. 2013.	NCT00466375	A3

23.	Medical College of Wisconsin, University of California San Francisco, Columbia University, Baylor College of Medicine, Hospital St Justine, State University of New York - Downstate Medical Center, et al. Hemangioma Associated With High Rates of Morbidity. 2013.	NCT00394888	A3
24.	University of California San Francisco, Mayo Clinic, Medical College of Wisconsin. Hemangioma Growth During the First 6 Months of Life. 2013.	NCT00911781	A3
25.	Medical College of Wisconsin. Immune Suppression Of Infants Treated With Steroids. 2013.	NCT00433940	A2
26.	Children's Mercy Hospital Kansas City, Medical College of Wisconsin, University of California San Francisco, Columbia University, Baylor College of Medicine, Northwestern University, et al. Incidence of Hepatic Hemangiomas in Patients With Cutaneous Hemangiomas. 2011.	NCT00374335	A3
27.	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale France, European Commission, Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris. Long Term Neurocognitive Effects of Low-dose Radiation in the Brain: Study of 150 Patients in the French Hemangioma Cohort. 2013.	NCT01960751	A1
28.	The Hospital for Sick Children. Nadolol for Proliferating Infantile Hemangiomas. 2013.	NCT01010308	A3
29..	Hannover Medical School. Off Label Use of Propranolol for Infancy Hemangiomas. 2012.	NCT01211080	A5
30.	ISTITUTO PER L'INFANZIA BURLO GAROFOLO. Open randomized study on propranolol vs prednisone for haemangioma in patients younger than 18 months of age - Propranolol vs prednisone for haemangiomas. 2009.	EUCTR2009-017241-55-IT	A5
31.	Columbia University. Optical Tomographic Imaging of Infantile Hemangiomas. 2014.	NCT01673971	A3
32.	Tokushima University Hospital. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas. 2014.	JPRN-UMIN000007664	A5
33.	St. Justine's Hospital, Graceway Pharmaceuticals L. L. C. A Phase II Study of Imiquimod 5 % Cream for the Treatment of Hemangioma in Infancy. 2008.	NCT00601016	A3

34.	Hospital Sydney Children's Hospital. Propranolol for infantile haemangiomas. 2010.	ACTRN12611000004965	A7
35.	Plastic and Reconstructive Surgery Keio university, School of medicine,. Propranolol for infantile hemangiomas. 2014.	JPRN-UMIN000011944	A5
36.	University Hospital Bordeaux. Propranolol in Capillary Hemangiomas. 2012.	NCT00744185	A1
37.	Tohoku University Hospital. Propranolol therapy for pediatric hemangioma and lymphangioma. 2014.	JPRN-UMIN000005990	A5
38.	Children's Research Institute. Propranolol Versus Prednisolone for Treatment of Symptomatic Hemangiomas. 2012.	NCT00967226	A5
39.	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Propranololtherapy in infants and toddlers with severe hemangioma. 2010.	EUCTR2010-019754-41-DE	A5
40.	University Hospital Tuebingen. Prospective Controlled Study Evaluating Cryocontact Therapy of Infantile Hemangiomas of Preterm Infants. 2010.	NCT01059045	A1
41.	Southwest Hospital China. A Prospective Controlled Study on Treatment of Giant Cavernous Hemangiomas of the Liver. 2014.	NCT01471080	A1
42.	Ohio State University, Gayle Gordillo, Nationwide Children's Hospital. A Prospective Longitudinal Study to Identify Biomarkers in Children With Hemangiomas. 2014.	NCT01598116	A3
43.	Rady Children's Hospital San Diego. A Prospective Study Comparing the Incidence of Infantile Hemangiomas Following Normal Pregnancies Versus Pregnancies Complicated by Placental Abnormalities. 2007.	NCT00490607	A3
44.	The Hospital for Sick Children, Society for Pediatric Dermatology. Pulse Steroids Versus Oral Steroids in Problematic Hemangiomas of Infancy. 2012.	NCT00312520	A2
45.	West China Hospital of Sichuan University. Randomized clinical trial of laparoscopic radiofrequency ablation versus open resection in the treatment of symptomatic-enlarging hepatic hemangiomas. 2011.	ChiCTR-TRC-11001450	A2
46.	Development F. D. A. Office of Orphan Products, Children's Hospital Boston. Randomized Study of Hormonal Regulation of Infantile Hemangioma. 2005.	NCT00004436	A2

47.	Hospital Hutt Valley DHB. Renin-Angiotensin System and Other Markers in Strawberry Birthmarks in infants and young children with growing problematic haemangiomas. 2012.	ACTRN12612001227886	A1
48.	Seoul National University Hospital. The Safety and Efficiency of Propranolol as an Initial Treatment for Pediatric Hemangioma. 2014.	NCT01908972	A5
49.	Pierre Fabre Dermatology. Study in Infants With Infantile Hemangioma to Compare Propranolol Gel to Placebo. 2013.	NCT01512173	A2
50.	Pierre Fabre Dermatologie Represented by Institut de Recherche Pierre Fabre. Study in infants with infantile hemangioma to compare propranolol gel to placebo. 2011.	EUCTR2011-003144-50-ES	A2
51.	Yale University. A Study of CCCTC-binding Factor (CTCF) in Infantile Hemangiomas. 2014.	NCT00974129	A2
52.	Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital. Study of the natural history of liver hemangioma. 2011.	ChiCTR-OCS-11001298	A2
53.	Hospital Hutt Valley District Health Board. Targeted treatment of haemangioma with captopril. 2011.	ACTRN12611000523909	A3
54.	The University of Texas Health Science Center at San Antonio, Alice K. Gong. Timolol for the Prevention of Proliferation of Infantile Hemangioma (TiPPIH Trial). 2013.	NCT01434849	A2
55.	Children's Hospital of Philadelphia, Society for Pediatric Dermatology. Timolol Option for Ulcerated Hemangiomas (TOUCH Trial). 2014.	NCT01408056	A2
56.	GCS Medical College and research centre. To evaluate Efficacy and Safety of oral Propranolol in enlarging Hemangioma in children less than one year. 2013.	CTRI/2013/09/003975	A5
57.	Oregon Health, Science University. Topical Timolol 0.5% Solution for Proliferating Infantile Hemangiomas. 2010.	NCT01147601	A2
58.	Mahidol University. Topical Timolol for Superficial Infantile Hemangioma. 2012.	NCT01685398	A2
59.	Hospital Sydney Children's Hospital. Topical timolol maleate gel for non-complicated superficial infantile haemangiomas. 2010.	ACTRN12610001069044	A2
60.	Investigador del estudio: Dr. Agustín Alomar Muntañola. Tratamiento de los hemangiomas de la infancia con imiquimod tópico al 5%.	EUCTR2004-001262-40-ES	A2

	2006.		
61.	Keio University School of Medicine. Trial of Photodynamic Therapy for Port Wine Stains (capillary hemangioma) with Talaporfin Sodium. 2014.	JPRN-UMIN000000684	A3
62.	Vitreous -Retina- Macula Consultants of New York, Regeneron Pharmaceuticals. Use of Eylea for the Treatment of an Optic Nerve Hemangioma. 2013.	NCT01714115	A1
63.	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI. The use of systemic propranolol in congenital hemangiomas - CDO0901. 2010.	EUCTR2009-014571-49-IT	A5

Tabelle 4-112: Liste der im Studienregister *PharmNet* identifizierten, aber für die Darstellung weiterer Untersuchungen ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.

Nr.	Titel	Registrier-nummer	Ausschluss-grund
1.	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Multizentrische, prospektive, einarmige Phase III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Therapie mit Propranolol (ProAngiol Saft; 2 mg/kg KG/Tag mit fakultativer Dosiserhöhung auf 3 mg/kg KG/Tag) bei Säuglingen im Alter von 4 Wochen bis 11 Monaten mit schweren, proliferierenden Hämangiomen 2010.	2010-019754-41	A3

Tabelle 4-113: Liste der im Studienregister *Clinical Trials Register EU* identifizierten, aber für die Darstellung weiterer Untersuchungen ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.

Nr.	Titel	Registrier-nummer	Ausschluss-grund
1.	UH Montpellier. Efficacy and safety of acebutolol versus propranolol in the proliferative phase of infantile hemangiomas. 2010.	2011-004145-41	A2
2.	CHU de Bordeaux. Etude clinique randomisée du propranolol versus placebo dans le traitement des hémangiomes capillaires infantiles. 2008.	2008-000202-36	A5

3.	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Multizentrische, prospektive, einarmige Phase III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Therapie mit Propranolol (ProAngiol Saft; 2 mg/kg KG/Tag mit fakultativer Dosiserhöhung auf 3 mg/kg KG/Tag) bei Säuglingen im Alter von 4 Wochen bis 11 Monaten mit schweren, proliferierenden Hämangiomen	2010-019754-41	A2
4.	ISTITUTO PER L'INFANZIA BURLO GAROFOLO. Open randomized study on propranolol vs prednisone for haemangioma in patients younger than 18 months of age. 2009.	2009-017241-55	A5
5.	Shionogi USA Inc. An open-label safety study of S-888711 in adult subjects with relapsed persistent or chronic immune thrombocytopenia with or without prior splenectomy. 2010.	2009-017942-30	A1
6.	Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust. A Phase II Trial of Sorafenib (a tyrosine kinase inhibitor) given orally twice daily in renal cancer patients with vHL syndrome. 2008.	2007-002132-29	A1
7.	UMC Utrecht. Primovist enhanced MRI for the detection and evaluation of focal liver lesions. 2010.	2009-012115-18	A1
8.	Pierre Fabre Dermatologie Represented by Institut de Recherche Pierre Fabre. A randomised, double blind, controlled, multicentre study in infants with infantile hemangioma to compare propranolol gel to placebo. 2011.	2011-003144-50	A2
9.	Investigador del estudio: Dr. Agustín Alomar Muntañola. Tratamiento de los hemangiomas de la infancia con imiquimod tópico al 5%. 2005.	2004-001262-40	A2
10.	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI. The use of systemic propranolol in congenital hemangiomas. 2010.	2009-014571-49	A5

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie V0400SB201

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> - Identifizierung einer geeigneten Dosierung und Behandlungsdauer mit Propranolol - Aufzeigen der Überlegenheit von Propranolol gegenüber Placebo in Bezug auf den Behandlungserfolg, definiert als „vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms - Dokumentation des Sicherheitsprofils in allen 4 Therapiearmen für Säuglinge im Alter von 5 Wochen bis 5 Monaten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie V00400SB201 ist eine randomisierte, kontrollierte, parallele, multizentrische, kombinierte Phase II/III Studie mit 4 Therapiearmen und einem Placeboarm im Zuteilungsverhältnis 2:2:2:2:1. Die Studie dient mitunter der Wahl einer geeigneten Dosis und der Behandlungsdauer und ist in 2 Etappen durchgeführt worden. Nach der ersten Etappe wurde eine Zwischenauswertung vorgenommen, anhand der entschieden wurde, welche Behandlungsart (Dosis und Dauer) in der zweiten Etappe weitergeführt werden soll.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerung PA02 vom 31/08/2010 (aufgrund von Rekrutierungskriterien):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verminderung der Anzahl Patienten im Placebo-Arm auf 2:2:2:2:1 - Einschluss auch von nicht im Gesicht lokalisierten Hämangiomen - Anpassung der Fallzahlschätzung - Ersetzen der Stratifizierung nach Regionen durch Stratifizierung nach Lokalisation des Hämangioms
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>(Wesentliche) Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter von 35 – 150 Tagen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses - Proliferatives Hämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf, mit einem Durchmesser von mindestens 1,5 cm <p>(Wesentliche) Ausschlusskriterien:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - kein stabiler Allgemeinzustand - Kongenitales Hämangiom, Kasabach-Merritt Syndrom, Asthma, Bronchospasmen, Hypoglykämie, unbehandeltes Phäochromozytom, Bluthochdruck, AV-Block Grad II bis III, kardiogener Schock, metabolische Azidose, Bradykardie (< 80bpm), schwere periphere Durchblutungsstörungen, Raynaud-Syndrom, Herzinsuffizienz, PHACE-Syndrom mit Beteiligung des zentralen Nervensystems, Prinzmetal-Angina - Behandlung des Patienten (oder seiner stillenden Mutter mit einem ausgeschlossenen Arzneimittel) - Medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung des infantilen Hämangioms - Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Propranolol oder einem anderen Betablocker - Lebensbedrohendes infantiles Hämangiom - Funktionsbedrohendes infantiles Hämangiom (Behinderung der Sicht oder der Atmung) - Ulzeriertes infantiles Hämangiom mit Schmerzen und Nichtansprechen auf einfache Wundheilungsmaßnahmen - Unsichere Diagnose des infantilen Hämangioms - Frühgeburten, die noch nicht ihr korrigiertes Alter erreicht haben - Linksherzversagen, Kardiomyopathie oder erbliche Herzrhythmusprobleme
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelt sich um eine multizentrische Studie, die in 56 aktiven Zentren in 16 Ländern weltweit durchgeführt wurde.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> - Propranolol 1 mg/kg KG/Tag über 3 Monate (Arm 1) - Propranolol 1 mg/kg KG/Tag über 6 Monate (Arm 2) - Propranolol 3 mg/kg KG/Tag über 3 Monate (Arm 3) - Propranolol 3 mg/kg KG/Tag über 6 Monate (Arm 4) - Plazebo 6 Monate <p>Die Behandlung wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Medikation wurde zweimal</p>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		täglich mit einer Pipette oral verabreicht (morgens und am späten Nachmittag).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Behandlungserfolg, definiert als vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24 nach zentralisierter Auswertung vom Typ 1 anhand von 2 Fotos (Studienbeginn und Woche 24) durch zwei unabhängige Prüfer. Fotografen und Auswerter wurden entsprechend geschult.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Behandlungserfolg nach Woche 12, nach zentralisierter Auswertung - Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms, nach zentralisierter Auswertung - Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms nach Woche 24, nach zentralisierter Auswertung - Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms nach Woche 24, nach zentralisierter Auswertung - Änderung der Farbe des Hämangioms nach Woche 12 und 24, nach zentralisierter Auswertung - Veränderung der Fläche des Hämangioms nach Woche 12 und 24, nach zentralisierter Auswertung - Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms, nach zentralisierter Auswertung - Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms, nach Einschätzung des Behandlers - Veränderung des Hämangioms, nach Einschätzung des Behandlers - Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms, nach Einschätzung des Behandlers - Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms, nach Einschätzung des Behandlers - Komplikationen durch das infantile Hämangiom, nach Einschätzung des Behandlers - Veränderung des Hämangioms, nach Einschätzung der Eltern - Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms, nach Einschätzung der Eltern
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn,	Ein zentraler sekundärer Endpunkt (Zeit bis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Begründung	zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms) wurde nur als einfacher sekundärer Endpunkt ausgewertet (keine Adjustierung für Multiplizität)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Folgende Raten für einen Behandlungserfolg (vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms) wurden angenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10% (Plazebo), - 20% (für 1 mg/kg KG/Tag, 3 Monate), - 30% (für 1 mg/kg KG/Tag, 6 Monate), - 40% (für 3 mg/kg KG/Tag, 3 Monate) - 55% (für 3 mg/kg KG/Tag, 6 Monate). <p>Die Fallzahl wurde so bestimmt, um mit einer statistischen Power von >90% und einem alpha-Fehler von 0,005 die statistische Überlegenheit des ausgewählten Propranolol-Arms nachzuweisen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine kombinierte Phase II/III Studie. Um das beste Propranolol-Regime für die 2. Stufe der Studie zu identifizieren, wurde eine Zwischenauswertung nach Ende von Stufe 1 durchgeführt. Hierzu mussten jeweils die ersten 40 Patienten in den aktiven Behandlungsarmen (20 im Plazeboarm) ihre Behandlung abgeschlossen oder abgebrochen haben.</p> <p>Die Zwischenauswertung wurde durch einen unabhängigen Statistiker durchgeführt, nachdem die ersten 188 Patienten ihre Behandlung abgeschlossen bzw. abgebrochen hatten. Die Ergebnisse der Zwischenauswertung wurden durch ein unabhängiges Komitee bewertet. Dessen Empfehlung war, die Studie in der 2. Stufe nur noch mit der Dosis 3 mg/kg KG/Tag für 6 Monate weiterzuführen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral durch ein unabhängiges Team in Blöcken in der Relation 2:2:2:2:1 erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung war stratifiziert nach der Lokalisation des Hämangioms und dem Alter der Patienten.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Randomisierung wurde zentral durch Cardinal Systems durchgeführt. Die Zuteilung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	auf den Behandlungsarm erfolgte über ein automatisiertes Telefonsystem (IVRS). Die Randomisierungslisten bestanden aus Blöcken von jeweils 9 (Stufe 1) bzw. 3 (Stufe 2). Die Zuordnung erfolgte verblindet und nur in Abhängigkeit der Stratifizierung. Die Studienmedikation war ebenfalls verblindet (double dummy).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde zentral durch Cardinal Systems erstellt. Die behandelnden Ärzte nahmen die Patienten in die Studie auf. Die Zuteilung in den jeweiligen Behandlungsarm erfolgte verblindet über ein automatisiertes Telefonsystem (IVRS).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) ja, die Probanden, hier: die Eltern, der zu behandelnden Kinder waren verblindet</p> <p>b) ja, der Prüfarzt war verblindet</p> <p>c) ja, die Prüfer der zentralisierten Auswertung waren verblindet</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Studienmedikamente (Plazebo, Propranolol in den beiden Dosierungen) waren identisch hinsichtlich Farbe, Viskosität, Geruch und Volumen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden mit einem einseitigen Test und einem nominalen Level von $\alpha=0,005$ untersucht. Sicherheitsendpunkte wurden mit einem zweiseitigen Test und einem nominalen Level von $\alpha=0,05$ untersucht</p> <p>Wirksamkeitsanalyse des primären Endpunktes Grundlage für die Wirksamkeitsanalyse des primären Endpunktes war die Methodik von Posch et al für ein adaptives, konfirmatorisches Studiendesign mit einer Dosisselektion bei der Interimsanalyse. Die primäre Wirksamkeitsanalyse umfasste alle randomisierten Patienten aus Stufe 1 sowie alle Patienten aus Stufe 2, die in den Plazebo-Arm oder in den gewählten Dosierungsarm randomisiert wurden. Alle Patienten mussten mindestens eine Medikationsgabe erhalten haben (ITT-Population).</p> <p>Weitere Analysen erfolgten mit den Patienten, die entsprechend des Studienprotokolls</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		behandelt wurden (PP-Population). Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde mit der ITT-Population durchgeführt, wobei alle Studienabbrecher als erfolgreich behandelt gewertet wurden, sofern sie nicht nachweislich zum Zeitpunkt des Studienabbruchs einen Stillstand oder eine weitere Verschlechterung ihres Hämangioms aufwiesen. Sekundäre und weitere explanatorische Wirksamkeitsendpunkte wurden auf Basis der ITT-Population ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt. Eine weitere Analyse des primären Endpunkts wurde für die ITT- und PP-Population mittels logistischer Regression durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-7.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 460, davon 157 in den beiden ausgewerteten Behandlungsarmen (3 mg/kg KG/Tag für 6 Monate, Plazebo) b) 456, davon 156 in den beiden ausgewerteten Behandlungsarmen (3 mg/kg KG/Tag für 6 Monate, Plazebo) c) 456, davon 156 in den beiden ausgewerteten Behandlungsarmen (3 mg/kg KG/Tag für 6 Monate, Plazebo)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ein Patient im Behandlungsarmen 3 mg/kg KG/Tag für 6 Monate erhielt keine Studienmedikation, da diese zum relevanten Zeitpunkt dem Studienzentrum nicht vorlag.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 24.02.2010 eingeschlossen, der letzte Patient hat beendete die Studie (Woche 24) am 08.05.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

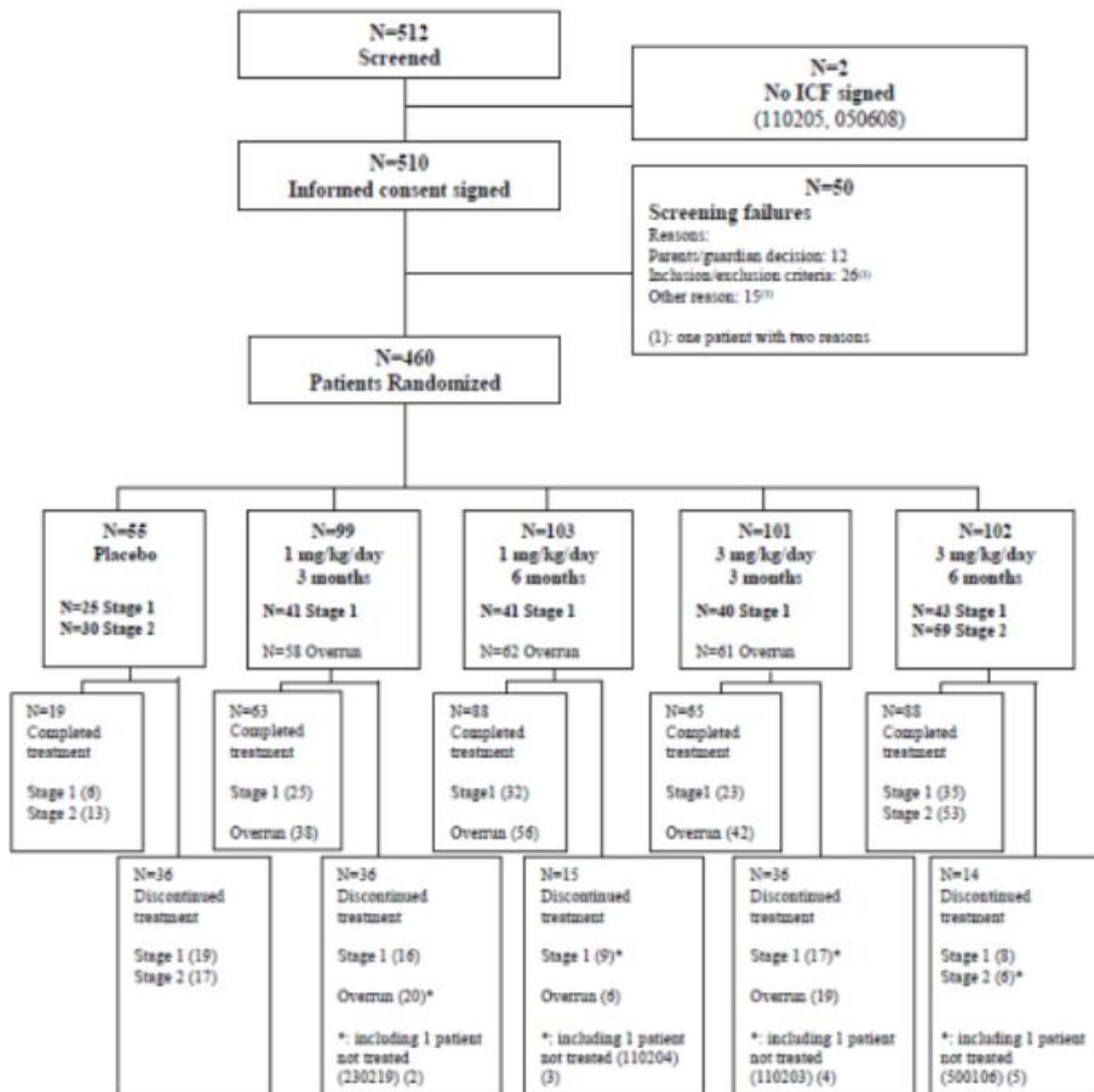


Abbildung 4-7: Patientenfluss in der Studie V00400SB201 gemäß CONSORT

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie V00400SB102

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Hemangiol® bei Kindern mit proliferativem infantilem Hämangiom welches einer systemischen Therapie bedarf. • Beschreibung der Pharmakokinetik des Propranolol Metabolits(4-OH-propranolol) • Untersuchung der Wirksamkeit von Hemangiol® bei Behandlung von infantilem Hämangioms über 12 Wochen • Dokumentation des Sicherheitsprofils von Hemangiol® zur Behandlung des infantilen Hämangioms
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie V00400SB102 ist eine offene, multizentrische Phase I Studie. Die Kleinkinder wurden in zwei Gruppen nach Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G1: Alter von 35-90 Tagen bei Studieneinschluss • G2: Alter von 91-150 Tagen bei Studieneinschluss
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Vergrößerung der Patientenzahl von 18 auf 20 Kinder.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>(Wesentliche) Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter von 35-150 Tagen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses - Vorhandensein eines proliferativen infantilen Hämangioms, welches einer systemischen Therapie bedarf <p>(Wesentliche) Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kein stabiler Gesundheitszustand - Kongenitales Hämangiom, Kasabach-Merritt Syndrom, Asthma, Bronchospasmen, Hypoglykämie (<40 mg/dL oder Risiko), unbehandeltes Phäochromozytom, Bluthochdruck (<50/30 mmHg) , AV-Block Grad II bis III, kardiogener Schock, metabolische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Azidose, Bradykardie (< 80bpm), schwere periphere Durchblutungsstörungen, Raynaud-Syndrom, Sinus-Syndrom, Herzinsuffizienz oder Prinzmetal-Angina, PHACE-Syndrom mit Beteiligung des zentralen Nervensystems</p> <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung des Patienten (oder seiner stillenden Mutter) mit einem ausgeschlossenen Arzneimittel - Medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung des infantilen Hämangioms - Frühgeburten, die noch nicht ihr korrigiertes Alter erreicht haben - Patient hat eine Hypersensivität auf Propranolol oder hat bereits einen anaphylaktische Reaktion gezeigt - Unsichere Diagnose des infantilen Hämangioms - Frühgeburten, die noch nicht ihr korrigiertes Alter erreicht haben - Linksherzversagen, Kardiomyopathie oder erbliche Herzrhythmusprobleme - Der Patient ist bereits Teilnehmer einer anderen Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelt sich um eine multizentrische Studie, die in vier Zentren in Frankreich (Bordeaux, Nantes, Lyon, Nice) durchgeführt wurde
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Hemangirol[®] wurde zweimal täglich als orale Lösung (morgens und am späten Nachmittag) über 12 Wochen verabreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tag 0: 1 mg/kg KG/Tag - Tag 7: Erhöhung auf 2 mg/kg KG/Tag - Tag 14: Erhöhung auf 3 mg/kg KG/Tag
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Pharmakokinetik anhand einer Bioanalyse für Hemangirol[®] und Quantifizierung der 4-OH-Pranolol-Konzentration im Plasma anhand der validierten LC/MS-MS Methode.</p> <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschreibung der Pharmakokinetik des Propranolol Metabolits (4-OH-propranolol) - Untersuchung der Wirksamkeit von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hemangiol[®] bei Behandlung vom infantilen Hämangiom über 12 Wochen anhand einer qualitativen Auswertung vor Ort. Die Bewertung der Änderung des IHS erfolgte durch den Prüfarzt und die Eltern an jedem Besuch des Prüfzentrums im Vergleich zum vorherigen Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des IHS im Vergleich zum Basiswert. - Dokumentation des Sicherheitsprofils von Hemangiol[®] zur Behandlung des infantilen Hämangioms
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für diese Studie waren 20 Teilnehmer geplant und 23 wurden rekrutiert. Es wurde jedoch keine Angabe zur Bestimmung der Fallzahl gemacht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt und die Studie wurde auch nicht frühzeitig abgebrochen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie V00400SB102 um keine vergleichende Studie handelt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie V00400SB102 um keine vergleichende Studie handelt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie V00400SB102 um keine vergleichende Studie handelt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie V00400SB102 um keine vergleichende Studie handelt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie V00400SB102 um eine offene, einarmige Studie handelt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Trifft nicht zu, da es sich bei der Studie V00400SB102 um eine offene, einarmige Studie handelt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Pharmakokinetik wurde anhand einer Bioanalyse für Hemangirol [®] analysiert und die Quantifizierung der 4-OH-Pranolol-Plasmakonzentration anhand der validierten LC/MS-MS Methode. Die Auswertung erfolgte deskriptiv: Arithmetisches Mittel, SD, geometrisches Mittel, geometrischer Variationskoeffizient, Minimum, Median, und Maximum Werte wurden für jede Gruppe ermittelt. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Hemangirol [®] erfolgte durch deskriptive Statistik.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Trifft aufgrund der kleinen Patientenzahlen nicht zu.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-8.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Da es sich um eine einarmige Studie handelt, fand keine Randomisierung statt. Es erfolgte eine Einteilung in zwei Gruppen nach Alter: Gruppe 1: a) 10 Patienten wurden rekrutiert b) 10 Patienten erhielten die geplante Intervention c) 9 Patienten wurden berücksichtigt Gruppe 2: d) 13 Patienten wurden rekrutiert e) 13 Patienten erhielten die geplante Intervention a) 10 Patienten wurden berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 23 Studienteilnehmern wurden insgesamt 19 in die Analyse mit einbezogen. Es wurden 4 Probanden aus folgenden Gründen ausgeschlossen: - 1 Patient aus Gruppe 2 wurde am Tag 19 nach Entscheidung des Sponsors aufgrund einer abweichenden Dosierung von der Auswertung ausgeschlossen - Für 3 weitere Patienten (1 aus Gruppe 1; 2 aus Gruppe 2) fehlte die Angabe der PK Werte oder diese lagen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		außerhalb des Dosis-Intervalls
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie fand in dem Zeitraum von Mail 2010 bis Juni 2011 statt. Die Studienteilnehmer mit Hämangiomen, die weiterhin einer systemischen Therapie bedurften, konnten an der Erweiterungsstudie von Pierre Fabre V00400SB301 teilnehmen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

a: nach CONSORT 2010.

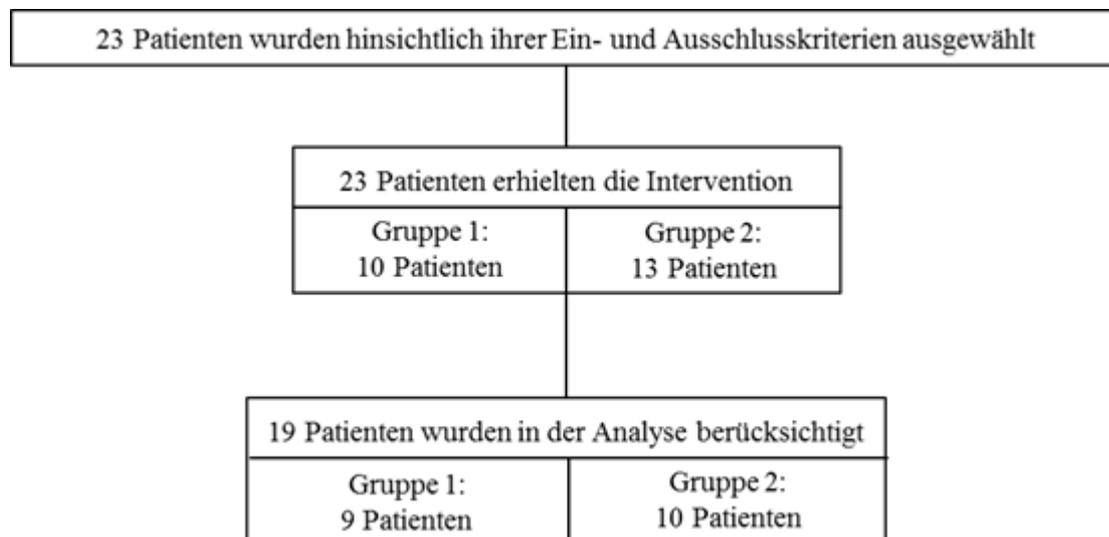


Abbildung 4-8: Patientenfluss in der Studie V00400SB102 gemäß CONSORT.

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik des *Compassionate Use Program*

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Datensammlung zur Wirksamkeit und zum Auftreten unerwünschter Ereignisse in Form eines Compassionate Use Programmes.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um ein Compassionate Use Programme, an dem 922 Patienten seit 2010 teilgenommen haben.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Trifft nicht zu.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten mit proliferativem infantilem Hämangiom welches einer systemischen Therapie bedarf, die nicht in eine klinische Studie eingeschlossen werden können.</p> <p>Einschlusskriterium Vorliegen des D1 (Anmeldebogen zum Zugang der Behandlung).</p> <p>Ausschlusskriterien Keine genaue Angabe</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Mehrere Krankenhäuser in Frankreich. Die Krankenhäuser mit den bisher meisten Probanden waren folgende: Necker Hospital in Paris (147 Patienten), Bordeaux (93 Patienten), Lille (90 Patienten) und Toulouse (44 Patienten).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Dosierung wurde abhängig vom Gewicht verabreicht. Sie lag zwischen 0,4 mg/kg KG/Tag und 4,0 mg/kg KG/Tag.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Gründe für den Therapieabbruch :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gute Wirksamkeit - Unzureichende Wirksamkeit - Unerwünschte Ereignisse - Auftreten einer Kontraindikation - Andere unbekannte Gründe <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - Gesamtrate schwerwiegender

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unerwünschter Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate schwerwiegender Ereignisse von besonderem Interesse - Lebensbedrohende unerwünschte Ereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Trifft nicht zu.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurden keine Fallzahlen bestimmt. Seit dem 13.04.2014 wurden 922 Probanden in das Compassionate Use Program eingeschlossen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Berichterstattung erfolgt halbjährlich. Es werden in jedem Bericht die Daten für die letzte Periode sowie die kumulativen Auswertungen für den kompletten Zeitraum des Programms dargestellt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Trifft nicht zu, da es sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie handelt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Trifft nicht zu, da es sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie handelt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Trifft nicht zu, da es sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie handelt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Trifft nicht zu, da es sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie handelt. Die Patienten konnten auf Vorschlag ihres Arztes an dem Programm teilnehmen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Trifft nicht zu, da es sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie handelt. Die Verblindung fand nicht statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Trifft nicht zu, da es sich um keine randomisierte, kontrollierte Studie handelt. Alle Patienten wurden mit Hemangirol [®] behandelt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Hemangirol [®] wurden mit Methoden der deskriptiven Statistik bewertet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Patientenpopulation ist sehr heterogen, da keine genauen Einschlusskriterien definiert wurden. Die Behandlungsdauer und die Dosis von Hemangirol [®] wurden patientenindividuell bestimmt. Somit ist eine Subgruppenanalyse nicht geeignet. Es wurde auch keine Methoden der konfirmatorischen Statistik angewendet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-9.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	922 Patienten wurden in das <i>Compassionate Use Program</i> eingeschlossen. Demographische Daten und Angaben zu unerwünschten Ereignissen sind von 906 Patienten vorhanden. Daten zur Wirksamkeit sind für 313 Patienten vorhanden.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 922 in das Programm aufgenommenen Patienten liegen von 906 Patienten Angaben zu unerwünschten Ereignissen vor. Daten zu Wirksamkeit liegen für 313 Patienten vor.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die im vorliegenden Dossier vorgelegten Auswertungen beziehen sich auf den Zeitraum vom 13.04.2010 bis 12.04.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das <i>Compassionate Use Program</i> in Frankreich wird weiterhin fortgeführt
a: nach CONSORT 2010.		

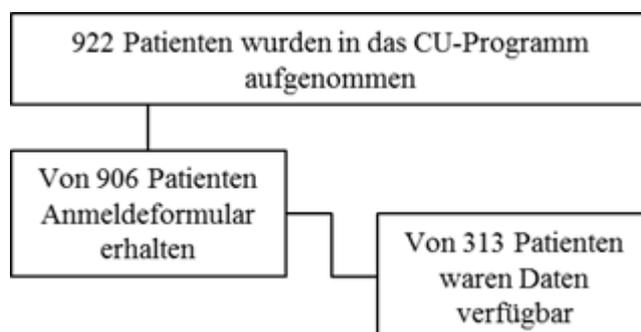


Abbildung 4-9: Patientenfluss im *Compassionate Use Program* (Stand der 6.Berichterstattung bis 12.4.2013) gemäß CONSORT

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hogeling M, Adams S, Wargon O (2011)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der vorliegenden Studie war die Sicherheit und Wirksamkeit von Propranolol-Hydrochlorid zur Behandlung von infantilen Hämangiomen zu beurteilen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Parallelgruppen-Studie. Die Patienten wurden in einem Verhältnis 1:1 den Gruppen Propranolol und Plazebo zugeteilt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen der Methodik vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten zwischen 9 Woche und 5 Jahren • Infantile Hämangiome, die eine tiefe Komponente haben oder an Stellen lokalisiert sind, die Funktion oder Ästhetik beeinflussen • Die für eine Kortikosteroid-Therapie nicht mehr in Frage kommen oder die auf eine vorherige Kortikosteroid-Therapie nicht reagiert haben <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit infantilen Hämangiomen, die eine dringende Behandlung benötigen aufgrund von möglicher Beeinflussung lebenswichtiger Funktionen • Patienten mit Kontraindikationen für Propranolol, wie Keuchen oder PHACE (Anomalien der hinteren Schädelgrube, Hämangiom, arterielle Läsion, Herzfehler / Aortenisthmusstenose und Abnormitäten des Auges)-Syndrom (letzteres aufgrund eines theoretischen Risikos für zerebrale Ischämie in Gegenwart einer intrazerebralen Gefäßanomalie) • Patienten mit extrakutanen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hämangiomen, die nicht durch klinische Fotografie und Volumenabschätzung bewertet werden können</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten die nicht in der Lage sind der Behandlung oder dem Bewertungsplan zu folgen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in einer einzigen Institution zwischen Juni 2009 und Dezember 2010 in Sydney, Australien durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Propranolol: Orale Lösung mit 2 mg/kg KG/Tag, dreimal über den Tag verteilt Die Verabreichung wurde bei einer Dosis von 1 mg/kg KG/Tag eingeleitet, aufgeteilt auf dreimal täglich für 1 Woche, und dann auf 2 mg/kg KG/Tag, aufgeteilt auf dreimal täglich von 2 bis 24 Wochen, erhöht. Die orale Propranolol-Hydrochlorid-Lösung wurde in Westaustralien entwickelt; sie bestand aus vorgefertigten Sirup mit Propranolol-Hydrochlorid (British Pharmacopoeia, Norwich, Großbritannien) 10 mg pro 5 ml mit Natriumbenzoat und Saccharin.</p> <p>Plazebo: Die orale Plazebo-Lösung hatte einen ähnlichen Geschmack und Geruch und eine identische Spenderflasche.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Das primäre Ziel der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Hämangiomvolumens <p>Das sekundäre Ziel der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Rötung, Blaufärbung und Erhebung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde angenommen, dass 20 Patienten pro Gruppe erforderlich sind, um einen signifikanten Unterschied [1-SD] hinsichtlich Volumen oder prozentuale Veränderung zwischen den Gruppen zu zeigen ($p < 0,05$; Power: 80 %).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt und die Studie wurde auch nicht vorzeitig abgebrochen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden von den Studienärzten in die Studie eingeschrieben und in 4 Gruppen -- nach dem Minimierungsprinzip - eingeteilt. Die Stratifizierung erfolgte dabei <ul style="list-style-type: none"> - innerhalb der Altersschichten jünger als 6 Monate (wenn die meiste Proliferation stattfindet), älter als 6 Monate - nach dem Erscheinungsbild des Hämangioms: fokal oder segmental Die zufällige Verteilung erfolgte durch den Anruf des Studienarztes beim Studienpharmazeuten, der dann eine Abfolge der Randomisierung zuwies.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden von den Studienärzten in die Studie aufgenommen und der Studienapotheker führte die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Gruppen aus.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja, da die Flaschen sowohl von Plazebo als auch Propranolol gleich aussehen und Geruch und Geschmacksrichtung sehr ähnlich sind. b) ja, sowohl der Untersuchende der Hämangiome (Volumenvermessung) als auch c) der Betrachter der klinischen Bilder als auch und der Statistiker für die Analysen waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Flaschen für Plazebo und Propranolol sehen identisch aus und die Lösungen sind sowohl vom Geschmack als auch Geruch sehr ähnlich.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurde angenommen, dass 20 Patienten pro Gruppe erforderlich sind, um einen signifikanten Unterschied [1-SD] hinsichtlich Volumen oder prozentuale Veränderung zwischen den Gruppen zu zeigen ($p < 0,05$; Power: 80 %). Die Analyse wurde von einem Statistiker ausgewertet, der gegenüber der Gruppenkodierung verblindet war. Das Volumen als primärer Endpunkt wurde nicht berücksichtigt, weil alle 5 Kinder mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einem großen Hämangiom von 20 bis 100 Volumeneinheiten zufällig in der Behandlungsgruppe waren. Die prozentuale Volumenänderung im Vergleich zur Baseline wurde unter Verwendung eines unabhängigen Stichproben t-Test berechnet und zu jedem Zeitpunkt verglichen. Der χ^2 -Test wurde verwendet um Rötungen, Blaufärbungen und Erhebungen der Hämangiome zwischen den Gruppen zu vergleichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In dieser Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-10.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 40 Patienten wurden randomisiert b) 39 Patienten erhielten die geplante Behandlung (Propranolol N = 19; Plazebo N = 20) c) 39 Patienten wurden für die Analyse berücksichtigt (Propranolol N= 19; Plazebo N = 20)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Studie wurde ein Patient aufgrund einer oberen Atemwegsinfektion nach Randomisierung ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde in einer einzigen Institution zwischen Juni 2009 und Dezember 2010 durchgeführt. Sydney Children's Hospital, Department of Dermatology, Australia
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

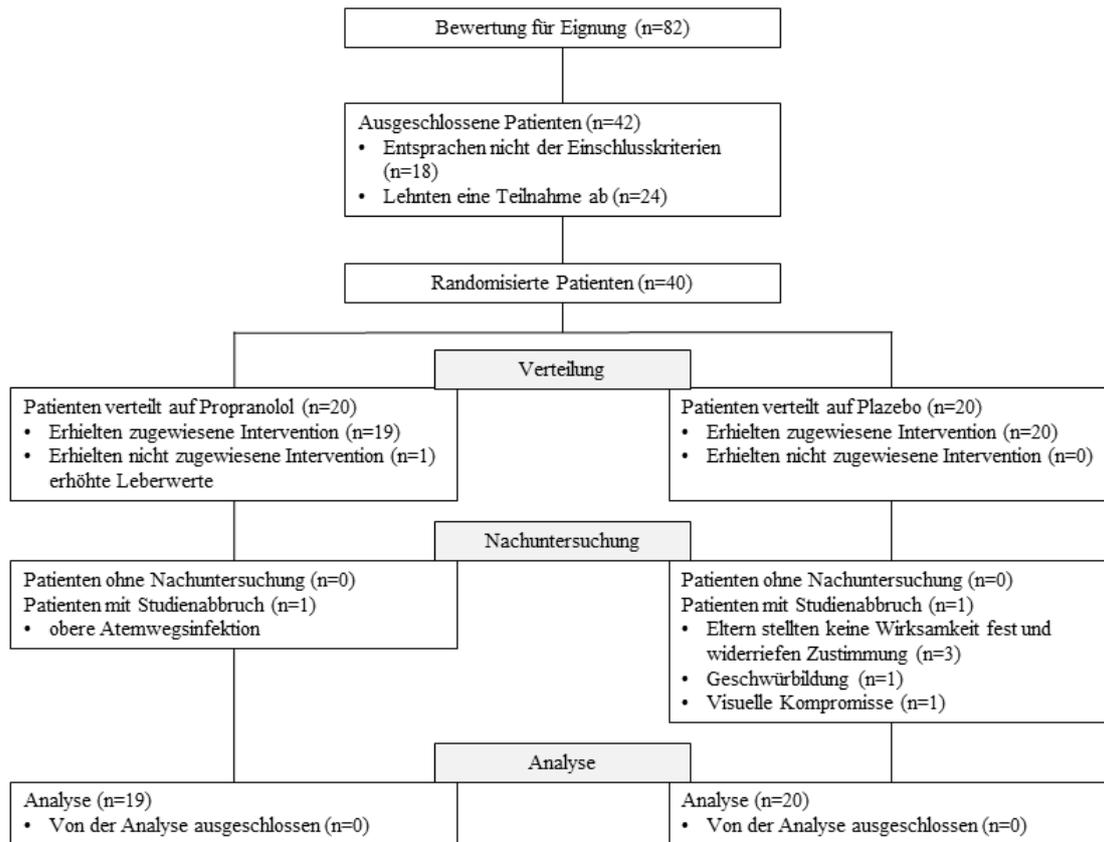


Abbildung 4-10: Patientenfluss in der Studie Hogeling et al. (2011) gemäß CONSORT

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Malik AB, Menon P, Rao KLN, Samujh R (2013)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel: Vergleich der Wirksamkeit von oral verabreichtem Propranolol gegenüber Prednisolon oder in Kombination zur Behandlung von potentiell entstellenden oder funktionsbedrohenden infantilen Hämangiomen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Patienten wurden in dem Verhältnis 1:1:1 den Gruppen (A) Propranolol 2-3 mg/kg KG/Tag, (B) Prednisolon 1-4 mg/kg KG/Tag und (C) Kombination aus Propranolol und Prednisolon aufgeteilt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Während der Studie wurde aufgrund des Körperwachstums die Dosis entsprechend angepasst. Keines dieser Änderungen beinhaltet einen relevanten Einfluss auf die Interpretation der Studie.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten zwischen 1 Woche und 8 Monaten, beiderlei Geschlechts • Problematisches infantiles Hämangiom mit potentiell entstellenden Läsionen im Gesicht oder funktionsbedrohenden Läsionen an Gliedmaßen, Genitalien und natürlichen Körperöffnungen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unkomplizierte Läsionen am Rumpf und Extremitäten • Vorhandensein von Herzerkrankungen oder Herzrhythmusstörungen • Bronchialobstruktive Erkrankungen • Bekannte Vorgeschichte von Hypoglykämie • Diabetes mellitus • Bluthochdruck • Hypotonie • Leberversagen • Viszerale Läsionen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Frühgeburten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Dreißig Patienten mit infantilem Hämangiom besuchten die Ambulanz eines tertiären Referenzkrankenhauses (Department of Pediatric Surgery, Advanced Pediatric Centre, P.G.I.M.E.R., Chandigarh 160012, India) von Januar 2011 bis Juli 2012.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Propranolol: Gruppe A</p> <p>Propranolol wurde durch die Krankenhausapotheke als Sachets, enthaltend eine homogene Mischung aus Propranolol und Mannit, zubereitet. Es wurde bei einer Anfangsdosis von 1 mg/kg KG/Tag verabreicht, verteilt auf zwei Dosen, und bei guter Verträglichkeit auf 2 mg/kg KG/Tag erhöht. Bei angemessenem Ansprechen mit geringfügigen Nebenwirkungen, wurde die Medikation bei 1 mg/kg KG/Tag fortgesetzt. Die maximale Dosis wurde auf 3 mg/kg KG/Tag gehalten und nur dann gegeben, wenn die Läsionen keine weitere Verbesserung nach mehr als 1 Monat gezeigt haben, an jedem Punkt der Behandlung. Blutdruck, Herzfrequenz und Blutzucker wurden 1 Stunde nach der ersten Dosis, alle 4 Stunden innerhalb der ersten 24 Stunden und nach 48 Stunden überwacht. In Abwesenheit von Nebenwirkungen wurde das Kind entlassen und die Behandlung zu Hause fortgesetzt.</p> <p>Prednisolon: Gruppe B</p> <p>Herkömmliches flüssiges Prednisolon wurde auf 1 mg/kg KG/Tag in zwei Dosen nach dem Füttern für einen Zeitraum von 3 Wochen gegeben. Basierend auf der internen Strategie der Fachabteilung, wurde die Behandlung für 3 Wochen unterbrochen und dann wieder aufgenommen (on/off-Design, um die Nebenwirkungen zu verringern. Die maximale Dosis war 4 mg/kg KG/Tag.</p> <p>Kombination: Gruppe C</p> <p>Diese Gruppe erhielt eine Kombination beider Medikamente nach dem oben genannten Protokoll.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die primären Ziele der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische Bewertung: Bewertung der Heilung, Veränderung in Konsistenz und geometrischer Abmessungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der VAS (Visual Analogue Scale) auf klinischen Fotografien • Elternzufriedenheit Die sekundäre Ziele waren: <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in der Ausdehnung/Größe im Vergleich zu Farbänderungen in jeder Gruppe • Unerwünschte Ereignisse in jeder Gruppe • Normierung der Dosis von Propranolol
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei dieser prospektiven Studie mit 30 Patienten wurden keine Angaben zur Bestimmung der Fallzahl gemacht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt und die Studie wurde auch nicht frühzeitig abgebrochen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines Computerprogramms in einem Verhältnis 1:1:1 generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) ja, zwei unabhängige Betrachter haben die klinischen Bilder verblindet betrachtet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Bewertung der Zielkriterien:</p> <p><i>Klinische Bewertung</i></p> <p>Läsionen wurden kategorisiert in oberflächlich, meliert und tief, wobei die Tiefe entsprechend im Ultraschall (USG) gemessen wurde. Der maximale Durchmesser wurde in zwei Achsen senkrecht zueinander gemessen. Die Läsion wurde mit und ohne Blitz mit einer Standard-5- Megapixel-Digitalkamera mit 30-cm-Abstand und ca. 2-Mb Auflösung fotografiert. Die Bilder wurden von zwei unabhängigen Prüfern betrachtet und haben die Verbesserung folgendermaßen bewertet: 0-24%, 25% -49%, 50% -74% und 75% -100%.</p> <p><i>Statistische Auswertung</i></p> <p>Für die statistische Auswertung wurde Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, Version 15.0 für Windows) verwendet. Alle quantitativen Variablen wurden mittels Lagemaß (Mittelwert, Median) und Streuungsmaß (Standardabweichung und Standardfehler) geschätzt.</p> <p>Normalität der Daten wurde durch Angaben zur Verteilungsschiefe und Kolmogorov-Smirnov-Tests der Normalität überprüft. Für normalverteilte Daten wurden die Mittelwerte der Gruppen mit Student-t-Test verglichen. Für schiefverteilte Daten wurde der Mann-Whitney-Test für die Gruppe angewendet. Qualitative oder kategoriale Variablen wurden als Frequenzen und Proportionen beschrieben. Die Anteile wurden mit Chi-Quadrat- oder Fisher-Test je nach Fall verglichen. Für zeitbezogene Variablen wurde ANOVA mit wiederholten Messungen angewendet, gefolgt von einer einfachen ANOVA für normalverteilte Daten oder der Wilcoxon-Test für schiefverteilte Daten. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig und bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In dieser Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-11.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	Gruppe A: a) 10 Patienten wurden randomisiert b) 10 Patienten erhielten die geplante

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Intervention Gruppe B: a) 10 Patienten wurden randomisiert b) 10 Patienten erhielten die geplante Intervention Gruppe C: b) 10 Patienten wurden randomisiert c) 10 Patienten erhielten die geplante Intervention
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Studie wurden keine genauen Angaben gemacht welche Patienten ausgeschlossen wurden.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Es wurden keine näheren Angaben über den Zeitraum, Studienaufnahme oder Nachbeobachtungen gemacht.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

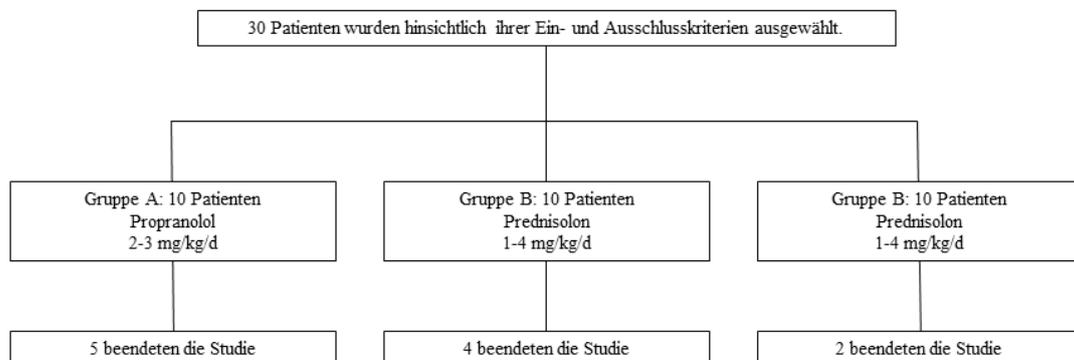


Abbildung 4-11: Patientenfluss in der Studie Malik et al. (2013) gemäß CONSORT

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie V00400SB201 [21]

Studie: V00400SB 201

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
	V00400SB 201

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten (und deren Eltern) waren verblindet. Plazeboformulierung entsprach geschmacklich, farblich und in der Darreichungsform vollkommen der aktiven Therapie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Prüfarzt war verblindet. Andere Ärzte, die begleitende Untersuchungen durchführten (z.B. EKG) waren auch verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung statt. Es gab keine sonstigen

(endpunktübergreifenden) Verzerrungsaspekte

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige/ nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24“ erhoben nach zentralisierter Auswertung von Typ 1. (Weitere Angaben zu der Operationalisierung befinden sich in den Abschnitten 4.2.5.2.3.2 und 4.3.1.3.1.1)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt., das ITT-

Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Endpunkt: „Zeit bis zur vollständigen/ nahezu vollständigen Rückbildung des Hämangioms“ erhoben nach zentralisierter Auswertung von Typ 1. (Weitere Angaben zu der Operationalisierung befinden sich in den Abschnitten 4.2.5.2.3.2 und 4.3.1.3.1.2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt., das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Endpunkt: „Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms“ erhoben nach zentralisierter Auswertung von Typ 2. (Weitere Angaben zu der Operationalisierung befinden sich in den Abschnitten 4.2.5.2.3.2 und 4.3.1.3.1.3)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt., das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Endpunkt: „Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms“ erhoben mithilfe der zentralisierten Auswertung.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt., das ITT Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Endpunkt: „Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms“ erhoben mithilfe der zentralisierten Auswertung.**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt., das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Endpunkt: „Änderung der Farbe des Hämangioms“ erhoben mithilfe der zentralisierten Auswertung.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt., das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Endpunkt: „Frühzeitiger Therapieabbruch“.**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Prüfarzt, der den Therapieabbruch dokumentierte, war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt., das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Endpunkt: „Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung“.**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gründe für den Therapieabbruch wurden vom Prüfarzt dokumentiert. Diese wurden entweder vom Prüfarzt selbst oder von den Eltern der Patienten angegeben, beide waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt., das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Endpunkt: „Mortalität – während der Studie verstorbene Patienten“**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine während der Studie verstorbenen Patienten. Dies wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der verblindet war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt., das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Endpunkt: „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“.**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt dokumentiert. Diese wurden entweder vom Prüfarzt selbst oder von den Eltern der Patienten angegeben, beide waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Viele Abbrecher im Plazeboarm, sodass in dieser Gruppe die Anzahl der unerwünschten Ereignisse unterschätzt wird.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt., das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Endpunkt: „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“.**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden vom Prüfarzt dokumentiert. Diese wurden entweder vom Prüfarzt selbst oder von den Eltern der Patienten angegeben, beide waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt., das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten“.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die unerwünschten Ereignisse die zum Behandlungsabbruch führten wurden vom Prüfarzt dokumentiert. Diese wurden entweder vom Prüfarzt selbst oder von den Eltern der Patienten angegeben, beide waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt., das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“.**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die unerwünschten Ereignisse vom besonderen Interesse wurden vom Prüfarzt dokumentiert. Diese wurden entweder vom Prüfarzt selbst oder von den Eltern der Patienten angegeben, beide waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Die Endpunkterhebung fand zentralisiert, durch geschulte, verblindete Auswerter statt., das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie V00400SB102 [32]

Studie: V00400SB102

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A multicenter, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of propranolol infants treated for proliferating infantile haemangiomas (HIS) requiring systemic therapy.	V00400SB102

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Trifft nicht zu, da kein RCT

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten erhielten Propranolol (open-label)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine open-label Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die Operationalisierung der beiden Endpunkte war gleich, daher wird hier das Verzerrungspotenzial für beide Morbiditätsendpunkte hier zusammen dargestellt.

**Endpunkt: Morbidität (Veränderung des Hämangioms im Vergleich zum vorherigen Besuch)
(Vollständige/nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms im Vergleich zum Basiswert)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine einarmige Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für das *Compassionate Use Programme*

Studie: Compassionate Use Programme [24]

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Temporary Authorisation for Use (ATU) Report N°6 For Chlorhydrate de Propranolol Pierre Fabre Dermatologie.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Compassionate Use Programme

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Trifft nicht zu. (Compassionate Use Programme)

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Trifft nicht zu. (Compassionate Use Programme)

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Trifft nicht zu. (Compassionate Use Programme)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Trifft nicht zu. (Compassionate Use Programme)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Compassionate Use Programme , nicht kontrolliert

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Morbidität (Gründe für den Behandlungsabbruch)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um ein Compassionate Use Program.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um keine klinische Studie

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um keine klinische Studie

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um ein Compassionate Use Program.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um ein Compassionate Use Program.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um ein Compassionate Use Program.

Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hogeling M, Adams S, Wargon O (2011)

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation der Studienergebnisse	
A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas [1, 37]	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine genauen Angaben in der Publikation.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es ist eine doppelblinde, kontrollierte, randomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Morbidität (Änderung des Volumens)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Volumenänderung wurde durch einen verblindeten Prüfarzt erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, kontrollierte, randomisierte Studie. Das Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die unerwünschten Ereignisse wurden durch einen verblindeten Prüfarzt erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, kontrollierte, randomisierte Studie. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten

Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Malik AB, Menon P, Rao KLN, Samujh R (2013)

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: A randomized controlled study [3]	Kein Kürzel vorhanden

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe in der Publikation

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darreichungsformen der beiden Therapien sind unterschiedlich, auch die Anzahl der Therapien ist unterschiedlich, somit sind die Patienten nicht ausreichend verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Prüfarzt war nicht verblindet, die Auswerter waren verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nur jeweils 5, 4 und 2 Probanden von 10 pro Arm beendeten die Studie.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Sehr kleine Probandenzahlen, keine ausreichende Verblindung

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Morbidität (geometrische Änderung des Hämangioms)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Fotos wurden von den unabhängigen, verblindeten Prüfern ausgewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Geht aus der Publikation nicht deutlich hervor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nur jeweils 5, 4 und 2 Patienten von 10 beendeten die Behandlung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Kleine Probandenzahlen, nur 5 Patienten unter Propranolol und 2 Patienten unter Prednisolon beenden die Behandlung

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Sehr kleine Patientenzahl und nicht eindeutige Umsetzung des ITT-Prinzips.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt erfasst. Dieser war aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Geht aus der Publikation nicht deutlich hervor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nur jeweils 5, 4 und 2 Patienten von 10 beendeten die Behandlung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Kleine Probandenzahl (9 Patienten unter Propranolol und 2 Patienten unter Prednisolon)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Sehr kleine Patientenzahl, keine ausreichende Verblindung und nicht eindeutige Umsetzung des ITT-Prinzips.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
