

IQWiG-Berichte – Nr. 260

Propranolol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-29
Version: 1.0
Stand: 26.11.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Propranolol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.08.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-29

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Wolfgang Rascher, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Teresa Labahn
- Lars Beckmann
- Dorothea Gechter
- Andreas Gerber-Grote
- Wolfram Groß
- Sarah Mostardt
- Guido Skipka
- Beate Wieseler
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Propranolol, Hämangiom, Nutzenbewertung

Keywords: Propranolol, Hemangioma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	19
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	21
2.4.3 Ergebnisse	23
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	31
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	31
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	31
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	35
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	37
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	39
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	39
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	41
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	41
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	43
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	46
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	46
2.7.2.3.2 Studienpool	48
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	48

2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	51
2.7.2.4.3	Ergebnisse	53
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	61
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	61
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	65
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	65
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	65
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	67
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	67
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	67
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	68
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	68
3	Kosten der Therapie	69
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	69
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	69
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	69
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	69
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	70
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	71
3.2.1	Behandlungsdauer	71
3.2.2	Verbrauch	71
3.2.3	Kosten.....	72
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	72
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	72
3.2.6	Versorgungsanteile	72
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	72

4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	74
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	74
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	74
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	74
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	75
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	75
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	75
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	76
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	77
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
6	Literatur	81
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen	84
	Anhang B – Qualitativ interpretierbare Ergebnisse, naive Proportionen.....	87
	Anhang C – Darstellung der weiteren Untersuchungen.....	88
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	96

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Propranolol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen).....	11
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)	13
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)	14
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)	17
Tabelle 7: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen).....	18
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)	18
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)	20
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)	22
Tabelle 11: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)	24
Tabelle 12: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen).....	26
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Propranolol vs. abwartendes Vorgehen (mit Placebogabe; Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht).....	33
Tabelle 14: Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) ...	36
Tabelle 15: Propranolol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	37
Tabelle 16: Darstellung aller in der Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Endpunkte	56
Tabelle 17: Propranolol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	75
Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	76
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	77
Tabelle 20: Häufige UE, naive Proportionen, Auswertung zu Woche 24 (im SOC bei ≥ 10 % der Patienten und im PT bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)	84

Tabelle 21: Häufige SUE, naive Proportionen, Auswertung zu Woche 24 (bei ≥ 1 % der Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)	85
Tabelle 22: Häufige UE, die zum Abbruch geführt haben, naive Proportionen, Auswertung zu Woche 24 (bei ≥ 1 % der Patienten und ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen) ..	86
Tabelle 23: Qualitativ interpretierbare Ergebnisse (Komplikationen, Nebenwirkungen), naive Proportionen – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen).....	87
Tabelle 24: Charakterisierung der weiteren Untersuchungen	88
Tabelle 25: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen.....	92
Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen	93

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CUP	Compassionate Use Program (Härtefall-Programm)
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
FuG	Fach- und Gebrauchsinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ITT	intention to treat
KG	Körpergewicht
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PICOS	Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design
PT	MedDRA – Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
S2k	eine Qualitätsstufe der Entwicklungsmethodik von Leitlinien
SOC	MedDRA – System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Propranolol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.08.2014 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Propranolol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.08.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert: 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.

Der G-BA hat eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgte primär der Festlegung des G-BA, konkretisierte jedoch in seinen Ausführungen, dass das abwartende Vorgehen aus seiner Sicht die einzige Therapieoption sei, die als patientenindividuelle Behandlung infrage komme.

Es ist zwar möglich, dass für eine Teilpopulation im Anwendungsgebiet von Propranolol das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind jedoch auch andere patientenindividuell ausgerichtete Behandlungsoptionen vorstellbar (z. B. Glukokortikoide für einen Teilbereich des Anwendungsgebiets von Propranolol). Die Konkretisierung des pU schloss diese möglichen Therapiemöglichkeiten aus.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Dabei wurde in den Studien die Umsetzung der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung überprüft. Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis direkt vergleichender randomisierter kontrollierter Studien (RCT).

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (V00400SB 201). Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase II / III-Zulassungsstudie von Propranolol. Eingeschlossen in die Studie wurden Kinder im Alter zwischen 35 und 150 Tagen mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert und zuvor noch nicht behandelt wurde. Die Kinder mit einem lebens- oder funktionsbedrohenden infantilen Hämangiom sowie die Kinder mit einem

ulzerierten infantilen Hämangiom, das Schmerzen verursacht und auf einfache Wundpflegemaßnahmen nicht anspricht, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Da in der Studie ausschließlich Patienten mit einem infantilen Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht, untersucht wurden, konnte die Studie V00400SB 201 lediglich zur Bewertung des Zusatznutzens bei dieser Teilpopulation herangezogen werden.

Für diese Teilpopulation des Anwendungsgebiets von Propranolol kann das abwartende Vorgehen unter Umständen als patientenindividuell ausgerichtete Behandlung diskutiert werden. Es wurde daher überprüft, ob die Placebogabe in der Studie V00400SB 201 als abwartendes Vorgehen gewertet werden kann und ob das abwartende Vorgehen für die untersuchte Patientenpopulation im Sinne der individuell ausgerichteten Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt.

Laut den Angaben im Studienprotokoll waren in der Studie (sowohl während der Behandlungsphase als auch während der Nachbeobachtung) jegliche medikamentösen und nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Behandlung des infantilen Hämangioms in beiden Studienarmen verboten. Dabei erfolgte in regelmäßigen Abständen eine ärztliche Kontrolle des Verlaufs des Ziel- und Nicht-Zielhämangioms. Sofern dies als medizinisch notwendig gesehen wurde, bestand die Möglichkeit zum Abbruch der Studienbehandlung und der Einleitung notwendiger Therapiemaßnahmen. Diese Vorgaben wurden insgesamt als ausreichende Maßnahmen im Rahmen des abwartenden Vorgehens eingeschätzt, da engmaschige Kontrollen zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen vorgesehen waren und die Einleitung notwendiger Therapiemaßnahmen ermöglichten.

Es wurde darüber hinaus angenommen, dass das abwartende Vorgehen (mit Placebogabe) für die in der Studie untersuchte Patientenpopulation eine geeignete Therapieoption im Sinne der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung war. Bei den in der Studie untersuchten Patienten ist zu vermuten, dass für sie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine sofortige Therapie aufgrund des anamnestischen und klinischen Eindrucks nicht zwangsläufig erforderlich war. Die Einverständniserklärung der Eltern beziehungsweise der Erziehungsberechtigten wurde in diesem Zusammenhang dahingehend interpretiert, dass sie mit dem möglichen Abwarten unter engmaschiger Kontrolle einverstanden waren. Gleichzeitig deuteten die Angaben aus den Studienunterlagen nicht darauf hin, dass nach dem Abschluss beziehungsweise dem Abbruch der Studienbehandlung ein breites Spektrum an therapeutischen Maßnahmen in Anspruch genommen wurde.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie V00400SB 201 als niedrig eingestuft, sodass grundsätzlich Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden konnten.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte, zu denen im Dossier auswertbare Ergebnisse vorlagen, wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Ausschlaggebend für die Einschätzung des hohen Verzerrungspotenzials war, dass im Placeboarm deutlich mehr Patienten die Therapie und die Studie frühzeitig abgebrochen haben als im Propranololarm. Für die Endpunkte zur Rückbildung des Zielhämangioms zeigten Sensitivitätsanalysen, dass der resultierende Effekt in seiner Größenordnung nicht infrage gestellt wird, sodass das hohe Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte insgesamt nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führte.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie wurden keine Todesfälle beobachtet. Wegen der potenziellen Verzerrung war für diesen Endpunkt lediglich eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich in den vorliegenden Daten kein größerer Schaden von Propranolol zeigte. Ein Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) bezüglich des Endpunktes Gesamtmortalität ist damit nicht belegt.

Morbidität

Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24

Für den Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 (Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der klinischen Untersuchungen und Fotodokumentation) wurden mehrere Analysen herangezogen, die stets ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zeigten. Insgesamt ergibt sich daraus kein Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe).

Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24

Für den Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 (zentralisierte Auswertung anhand der Fotografien) wurden mehrere Analysen herangezogen. Alle Analysen zeigten dabei einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Propranolol. Insgesamt ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe).

Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms lagen aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungszeiten zwischen den Studienarmen und der damit einhergehenden starken informativen Verzerrung keine verwertbaren Daten vor.

Komplikationen des Zielhämangioms

Für den Endpunkt Komplikationen des Zielhämangioms (funktionelle Beeinträchtigung, Ulzerationen und Blutungen) zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt war lediglich eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Propranolol in den vorliegenden Daten kein größerer beziehungsweise geringerer Nutzen zeigte. Damit ist der Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) hinsichtlich der Komplikationen des Zielhämangioms nicht belegt.

Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms

Für die Endpunkte vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (im Gesicht) und vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (nicht im Gesicht) lagen keine verwertbaren Daten vor, da sich die Anzahl an Ereignissen nicht eindeutig im ITT-Prinzip aus den Angaben im Studienbericht ableiten ließ. Der Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) hinsichtlich der vollständigen Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht. Ein Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Hinsichtlich des Endpunktes SUE zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt war lediglich eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Propranolol in den vorliegenden Daten kein größerer Schaden zeigte. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) hinsichtlich der SUE nicht belegt.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Hinsichtlich des Abbruchs wegen UE zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Propranolol. In den Ergebnissen wurden jedoch auch Ereignisse erfasst, die einer Verschlechterung des Hämangioms beziehungsweise der Nichtwirksamkeit der Studienmedikationen zuzuordnen waren. In der Gesamtschau war daher eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich in den vorliegenden Daten kein größerer Schaden von Propranolol hinsichtlich des Abbruchs wegen UE zeigte. Ein größerer oder geringerer Schaden von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Bronchospasmus

Hinsichtlich des Endpunktes Bronchospasmus zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) hinsichtlich des Bronchospasmus nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Diarrhö

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Diarrhö zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Propranolol. Auch unter Berücksichtigung der Richtung der Verzerrung zuungunsten von Propranolol lässt sich ein möglicher Schaden von Propranolol für diese Endpunkte nicht völlig ausschließen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Propranolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse verbleibt für Propranolol ein positiver Effekt (Hinweis) für die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome (Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24).

Auf der Seite der negativen Effekte war aufgrund eines bedeutsamen Unterschieds in den Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen ausschließlich eine qualitative Interpretation der Ergebnisse möglich. Für die Endpunkte Diarrhö sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Propranolol. Trotz der Richtung der Verzerrung (zuungunsten von Propranolol) ließ sich ein möglicher Schaden von Propranolol nicht völlig ausschließen.

Es ergaben sich aus den verfügbaren Ergebnissen jedoch keine Anzeichen für einen Schaden infolge von Diarrhö sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen in einer Größenordnung, die eine Herabstufung des Zusatznutzens von Propranolol rechtfertigen würden. Dies ist insbesondere durch die Größe des Effekts auf der Nutzenseite für den Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 zu begründen. Gleichzeitig wurden die meisten unerwünschten Ereignisse als nicht schwerwiegend eingestuft. Das Verhältnis des Auftretens von Diarrhö sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen in den Studienarmen entsprach zudem in etwa dem Verhältnis der Behandlungsdauern in den beiden relevanten Studienarmen.

Aus der Studie V00400SB 201 ist eine Aussage zum Zusatznutzen von Propranolol für die Teilpopulation von Patienten möglich, deren proliferatives infantiles Hämangiom einer systemischen Therapie bedarf, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht und bei dem das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. In der Gesamtschau ergibt sich für die Patienten dieser Teilpopulation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Propranolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen.

Für die weiteren Teilpopulationen des Anwendungsgebiets ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Propranolol.

Tabelle 2: Propranolol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern:		
Lebens- oder funktionsbedrohendes Hämangiom	Eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung.	Zusatznutzen nicht belegt
Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und / oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht	Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^b
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: für Patienten, bei denen das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert: 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 [3].

Der G-BA hat eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.

Der pU folgte primär der Festlegung des G-BA, konkretisierte jedoch in seinen Ausführungen, dass das abwartende Vorgehen aus seiner Sicht die einzige Therapieoption sei, die als patientenindividuelle Behandlung infrage komme.

Dieser Einschätzung des pU wurde nicht gefolgt. Es ist zwar möglich, dass für eine Teilpopulation im Anwendungsgebiet von Propranolol das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. Dies wäre beispielsweise bei Patienten vorstellbar, bei denen keine konkreten therapeutischen Maßnahmen im individuellen Einzelfall zur Verfügung stehen oder bei Patienten, bei denen aufgrund des anamnestischen und klinischen Eindrucks eine sofortige Therapie nicht zwangsläufig erforderlich ist. Innerhalb der zugelassenen Anwendung von Propranolol wäre das abwartende Vorgehen nicht bei lebens- oder funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen geeignet, unter Umständen aber bei Hämangiomen, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht. Der pU beschrieb diese Patientengruppen jedoch nicht und betrachtete das abwartende Vorgehen als einzige Therapieoption unabhängig vom individuellen Einzelfall.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind auch andere patientenindividuell ausgerichtete Behandlungsoptionen vorstellbar (z. B. Glukokortikoide für einen Teilbereich des Anwendungsgebiets von Propranolol). Die Konkretisierung des pU schloss diese weiteren möglichen Therapiemöglichkeiten aus (siehe auch Abschnitt 2.7.1).

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Dabei wurde in den Studien die Umsetzung der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung überprüft.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis direkt vergleichender randomisierter kontrollierter Studien (RCT).

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Propranolol (bis zum 09.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Propranolol (letzte Suche am 30.07.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Propranolol (letzte Suche am 09.07.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Propranolol (letzte Suche am 18.09.2014)

Durch die Überprüfung wurde eine zusätzliche Studie identifiziert (EudraCT 2009-017241-55), in der Propranolol im Vergleich mit Prednison untersucht wurde [4]. Auf Basis der im Studienregister vorliegenden Information konnte diese Studie nicht sicher ausgeschlossen werden. Der pU hat diese RCT in seiner Recherche aufgrund der Intervention und der Vergleichstherapie ausgeschlossen. Dies ist zwar nicht nachvollziehbar, hat aber für die Nutzenbewertung keine Konsequenz, da im Studienregister keine Ergebnisse vorlagen, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie (V00400SB 201) eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
V00400SB 201	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Die Studie V00400SB 201 wurde vom pU zum Vergleich mit dem abwartenden Vorgehen herangezogen. Unter bestimmten Umständen kann das abwartende Vorgehen als patientenindividuell ausgerichtete Behandlung diskutiert werden (siehe Abschnitt 2.3.2).

Die Kinder mit lebens- oder funktionsbedrohenden sowie ulzerierten Hämangiomen, die Schmerzen verursachen und nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen ansprechen, wurden

jedoch aus dieser Studie ausgeschlossen. Um auch Studien mit dieser Patientenpopulation (mit Hämangiom des höheren Schweregrades) zu berücksichtigen, legte der pU im Dossier zusätzlich die Ergebnisse weiterer Untersuchungen vor. Die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind jedoch nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^f
V00400SB 201	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase II / III-Studie ^a , im Verhältnis 2:2:2:2:1 randomisiert ^b	Kinder im Alter zwischen 35 und 150 Tagen mit einem proliferativen IH, das eine systemische Therapie erfordert ^c	▪ Propranolol 1 mg/kg/Tag für 3 Monate^d (N = 99) ▪ Propranolol 1 mg/kg/Tag für 6 Monate (N = 103) ▪ Propranolol 3 mg/kg/Tag für 3 Monate^d (N = 101) ▪ Propranolol 3 mg/kg/Tag für 6 Monate (N = 102) ▪ Placebo für 6 Monate (N = 55) Davon relevante Studienarme: ▪ Propranolol 3 mg/kg/Tag für 6 Monate^e (N = 102) ▪ Placebo für 6 Monate (N = 55)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Beobachtungsdauer: 6 Monate bis Woche 96	56 Zentren in 16 Ländern (Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA) Studienzeitraum: 02/2010 – 11/2013	Primärer Endpunkt: vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 ^g Sekundäre Endpunkte: vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 ^h , Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms, vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms, Komplikationen des Zielhämangioms, unerwünschte Ereignisse
a: Die Studie V00400SB 201 war eine Phase II / III-Studie in 2-stufigem adaptivem Design. Am Ende der Stufe 1 (entspricht der Phase II) erfolgte anhand der Ergebnisse der Interimsanalyse die Auswahl des Therapieregimes (Dosis und Therapiedauer), das in der Stufe 2 (entspricht der Phase III) weitergeführt werden sollte. b: Gemäß den Angaben des Amendments PA02 zum Studienprotokoll (08/2010) wurde das Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1 zu 2:2:2:2:1 geändert, um die Anzahl der Patienten zu verringern, die dem Placeboarm zugeteilt werden. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 12 Patienten des Placeboarms (21,8 %) und 13 Patienten des relevanten Propranololarms 3 mg/kg/Tag für 6 Monate (12,7 %) im ursprünglichen Randomisierungsverhältnis eingeschlossen. c: Laut den Ausschlusskriterien der Studie waren unter anderem Patienten mit einem lebensbedrohenden oder funktionsbedrohenden IH sowie Patienten mit einem ulzerierten IH, das Schmerzen verursacht und auf einfache Wundpflegemaßnahmen nicht anspricht, von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. d: Nach 3-monatiger Behandlung mit Propranolol erhielten die Patienten Placebo für weitere 3 Monate. e: In die vorliegende Bewertung gingen nur die Patienten aus dem Studienarm ein, in dem zulassungskonform mit 3 mg/kg/Tag für 6 Monate behandelt wurde. f: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. g: Der primäre Endpunkt wurde auf Basis des Vergleichs von Fotografien zu Studienbeginn und zu Woche 24 zentralisiert durch 2 unabhängige Prüfer ausgewertet. h: Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der klinischen Untersuchungen und Fotodokumentation N: Anzahl randomisierter Patienten; IH: infantiles Hämangiom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikationen und therapeutische Maßnahmen (in beiden Studienarmen)
V00400SB 201	Propranolol oral als Lösung in 2 separaten Dosen (morgens und am späten Nachmittag) für insgesamt 24 Wochen (6 Monate): ▪ Woche 1: 1 mg/kg/Tag ▪ Woche 2: 2 mg/kg/Tag ▪ ab Woche 3: 3 mg/kg/Tag	Placebo oral als Lösung in 2 separaten Dosen (morgens und am späten Nachmittag) für insgesamt 24 Wochen (6 Monate) Dummy-Titration	Erlaubte Medikation: alle Medikationen, die nicht verboten waren (siehe unten) Sofern Medikationen beziehungsweise Maßnahmen zur Behandlung des IH aus medizinischen Gründen notwendig waren, musste deren Dokumentation im eCRF erfolgen. Die Behandlung mit der Studienmedikation musste abgebrochen werden. Verbotene Medikationen / therapeutische Maßnahmen^a: Kortikosteroide^b (systemische, intra-läsionale, topische), Imiquimod, Vincristin^b, Alpha-Interferon^b, Propranolol oder andere Betablocker^c, alle Maßnahmen zur Behandlung des IH (einschließlich chirurgischen und / oder medizinischen Prozeduren wie Lasertherapie) In der Studie vorgegebene Beobachtungsmaßnahmen: regelmäßige körperliche Untersuchungen^d und Untersuchung des IH^d, Begutachtung des Zielhämangioms auf funktionelle Komplikationen, Ulzerationen und Blutungen^d
a: Diese Medikationen und therapeutischen Maßnahmen waren sowohl jederzeit vor dem Studieneinschluss des Kindes als auch während der gesamten Studiendauer (96 Wochen) verboten. b: Diese Medikationen waren auch für die Mütter 14 Tage vor der Randomisierung und während der gesamten Studiendauer (96 Wochen) nicht erlaubt, sofern sie ihre Kinder stillten. c: Diese Medikationen waren auch für die Mütter jederzeit vor dem Studieneinschluss und während der gesamten Studiendauer (96 Wochen) nicht erlaubt, sofern sie ihre Kinder stillten. d: Behandlungsphase: wöchentliche Untersuchungen in den ersten 3 Wochen, danach in Woche 5 und 8 sowie alle 4 Wochen bis zu Woche 24. Nachbeobachtung: in den Wochen 36, 48, 72 und 96 eCRF: elektronischer Patientenerhebungsbogen (Case Report Form); IH: infantiles Hämangiom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Die Studie V00400SB 201 war eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase II / III Zulassungsstudie von Propranolol mit 5 Studienarmen. Neben einem Placeboarm gab es 4 Studienarme, in denen Propranolol in unterschiedlichen Dosierungen

untersucht wurde. In die vorliegende Bewertung ging allerdings nur der Studienarm ein, in dem Propranolol zulassungskonform verabreicht wurde. Dies entspricht nach einer Titrationsphase einer täglichen Gabe von 3 mg/kg Propranolol für 6 Monate (siehe Tabelle 5). Die weiteren Propranololarme werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Eingeschlossen in die Studie wurden Kinder im Alter zwischen 35 und 150 Tagen mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, das eine systemische Therapie erfordert. Die Kinder mit einem lebens- oder funktionsbedrohenden infantilen Hämangiom sowie die Kinder mit einem ulzerierten infantilen Hämangiom, das Schmerzen verursacht und auf einfache Wundpflegemaßnahmen nicht anspricht, waren dabei von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien durften die Patienten darüber hinaus noch keine Vorbehandlung für ihr infantiles Hämangiom erhalten haben.

Insgesamt wurden 460 Patienten in 5 Studienarme randomisiert, davon 102 Patienten in den relevanten Propranololarm und 55 Patienten in den Placeboarm.

Gemäß Fachinformation ist Propranolol zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, zugelassen. Dabei wird das Anwendungsgebiet von Propranolol weiter wie folgt konkretisiert: 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 [3]. Somit kann die Population der Studie V00400SB 201 maximal eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets abdecken, und zwar Patienten mit infantilen Hämangiomen, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde näher überprüft, welche Population in der Studie V00400SB 201 untersucht wurde.

Da die Studie Propranolol mit Placebo verglich, musste darüber hinaus überprüft werden, ob die Placebogabe als abwartendes Vorgehen gewertet werden kann und ob das abwartende Vorgehen für die untersuchte Patientenpopulation im Sinne der individuell ausgerichteten Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt.

Auf Basis einer inhaltlichen Prüfung der untersuchten Patientenpopulation und der Zulassungsdokumente [5,6] ließ sich feststellen, dass in der Studie V00400SB 201 ausschließlich Patienten mit einem infantilen Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht, untersucht wurden. Somit konnte die Studie V00400SB 201 lediglich zur Bewertung des Zusatznutzens bei dieser Teilpopulation des Anwendungsgebiets von Propranolol herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Ebenfalls wurde aus den Studienvorgaben abgeleitet, dass die Behandlung im Placeboarm als abwartendes Vorgehen gewertet werden kann. Laut Angaben im Studienprotokoll waren in der Studie (sowohl während der Behandlungsphase als auch während der Nachbeobachtung) jegliche medikamentösen und nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Behandlung des

infantilen Hämangioms in beiden Studienarmen verboten. Dabei erfolgte in regelmäßigen Abständen eine ärztliche Kontrolle des Verlaufs des Ziel- und Nicht-Zielhämangioms (siehe Tabelle 5). Sofern dies als medizinisch notwendig gesehen wurde, bestand die Möglichkeit zum Abbruch der Studienbehandlung und der Einleitung notwendiger Therapiemaßnahmen. Diese Vorgaben wurden insgesamt als ausreichende Maßnahmen im Rahmen des abwartenden Vorgehens eingeschätzt, da engmaschige Kontrollen zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen vorgesehen waren und die Einleitung notwendiger Therapiemaßnahmen ermöglichten. Darüber hinaus wurde für die untersuchte Patientenpopulation davon ausgegangen, dass für sie das abwartende Vorgehen (hier die Behandlung mit Placebo) geeignet war (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Der primäre Endpunkt der Studie war die vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 und wurde auf Basis des Vergleichs von Fotografien zu Studienbeginn und zu Woche 24 zentralisiert durch 2 unabhängige Prüfer erhoben. Dieser Endpunkt wurde vom pU im Dossier als vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms in Woche 24 benannt. Die Auswertung anhand von Fotografien ermöglicht jedoch ausschließlich eine Beurteilung der Veränderung der sichtbaren (oberflächlichen) Komponente des Hämangioms. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde daher die Benennung des pU konkretisiert (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 (Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der klinischen Untersuchungen und Fotodokumentation), Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms, vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms, Komplikationen des Zielhämangioms und unerwünschte Ereignisse. Die Erhebung der Gesamtmortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Die geplante Behandlungsphase in der Studie betrug 24 Wochen (6 Monate), nach deren Beendigung die Patienten für weitere 72 Wochen (bis Woche 96) weiterbeobachtet wurden. Alle Endpunkte sollten bis Woche 96 erhoben werden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden dennoch für alle Endpunkte – mit Ausnahme der Gesamtmortalität – die Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen. Für die unerwünschten Ereignisse gingen dabei in die berücksichtigte Auswertung Daten bis 5 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation ein. Für die Gesamtmortalität wurden die Ergebnisse zu Woche 96 herangezogen (für die Auswahl der Auswertungszeitpunkte siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie Charakteristika Kategorie	Propranolol N = 102 ^a	Placebo (abwartendes Vorgehen) N = 55
V00400SB 201		
Alter [Tage]: MW (SD)	102 (31)	104 (31)
35 - 90, n (%)	37 (36,6)	20 (36,4)
> 90, n (%)	64 (63,4)	35 (63,6)
Geschlecht: [w / m], %	69 / 31	69 / 31
Lokalisation des Zielhämangioms, n (%)		
im Gesicht ^b	71 (70,3)	40 (72,7)
nicht im Gesicht ^c	30 (29,7)	15 (27,3)
Morphologischer Typ, n (%)		
lokalisiert	91 (90,1)	48 (87,3)
segmental	5 (5,0)	2 (3,6)
nicht determiniert	5 (5,0)	5 (9,1)
Läsionstyp, n (%)		
oberflächlicher Bestandteil		
flach	9 (8,9)	4 (7,3)
erhaben	92 (91,1)	51 (92,7)
tiefer Bestandteil vorhanden		
kein	29 (28,7)	20 (36,4)
möglich	16 (15,8)	10 (18,2)
eindeutig	56 (55,4)	25 (45,5)
Sekundäre Hämangiome, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d
Ethnie, n (%)		
Weiß	82 (81,2) ^e	46 (83,6) ^e
Andere	19 (18,8) ^{e,f}	9 (16,4) ^{e,g}
Therapieabbrecher, n (%)	14 (13,7) ^h	36 (65,5)
a: Es wurden 102 Patienten randomisiert. Ein Patient hat keine Studienmedikation erhalten. Die Berechnungen basieren auf der ITT-Analyse (N=101), sofern nichts anderes angegeben ist. b: darunter fallen alle Hämangiome, die mit mindestens 10 % ihrer Oberfläche oberhalb des Kinns liegen c: hiervon ausgenommen ist der Windelbereich d: Keine eindeutigen Angaben zur Zahl der sekundären Hämangiome (Nicht-Zielhämangiome) vorhanden. e: eigene Berechnung f: Andere: Schwarz, Ureinwohner Amerikas bzw. Alaskas, Hawaiianer, Andere, mehr als eine Ethnie; eigene Berechnung g: Andere: asiatisch, Andere, Unbekannt, mehr als eine Ethnie; eigene Berechnung h: Angabe bezieht sich auf 102 randomisierte Patienten. ITT: intention to treat; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Charakteristika der Studienpopulation waren im Wesentlichen zwischen den beiden relevanten Behandlungsarmen vergleichbar. Allerdings war bei den Patienten im

Propranololarm hinsichtlich des Läsionstyps seltener kein tiefer Bestandteil vorhanden als bei den Patienten im Placeboarm (28,7 % im Propranololarm und 36,4 % im Placeboarm). Darüber hinaus lag der Anteil der Therapieabbrecher im Propranololarm mit 13,7 % deutlich unter dem im Placeboarm (65,5 %). Dieser Unterschied spiegelt sich auch in den Angaben zur Behandlungsdauer in der folgenden Tabelle 7 wider.

Tabelle 7 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patienten. Angaben zur Beobachtungszeit standen nicht zur Verfügung.

Tabelle 7: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie Charakteristika	Propranolol N = 102 ^a	Placebo (abwartendes Vorgehen) N = 55
V00400SB 201		
Mediane Behandlungsdauer [Tage], M [Q1, Q3]	168 [167, 169]	47 [21, 168]
Mediane Beobachtungsdauer [Tage], M [Q1, Q3]	k. A.	k. A.
a: Ein Patient hat keine Studienmedikation erhalten und wurde aus der ITT-Analyse ausgeschlossen. Die Berechnungen basieren auf der ITT-Analyse (N=101). ITT: intention to treat; M: Median; N: Anzahl der randomisierten Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die mediane Behandlungsdauer betrug 168 Tage im Propranololarm und 47 Tage im Placeboarm. Damit unterschieden sich die Behandlungsdauern zwischen den beiden Studienarmen wesentlich. Angaben zur tatsächlichen Beobachtungsdauer lagen nicht vor.

Tabelle 8 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
V00400SB 201	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs. versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie V00400SB 201 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität (während der gesamten Studie verstorbene Patienten)
- Morbidität
 - Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24
 - Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24
 - Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms
 - Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms
 - Komplikationen des Zielhämangioms
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - Bronchospasmus (vordefinierte Liste der MedDRA Bezeichnungen)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse, SOC)
 - Diarrhö (bevorzugte Bezeichnung, PT)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in seinem Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat. Zusätzlich wurden in die vorliegende Nutzenbewertung die Endpunkte vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 (Beurteilung durch den Prüfarzt), vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms sowie Komplikationen des Zielhämangioms eingeschlossen, da diese zusätzliche Aspekte der Morbidität abbilden. Die spezifischen Nebenwirkungen (Bronchospasmus, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Diarrhö) wurden auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie V00400SB 201 und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Die Auswahl der Endpunkte wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 begründet.

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität	Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 ^b	Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 ^c	Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms	Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms ^e	Komplikationen des Zielhämangioms ^f	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Bronchospasmus ^h	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Diarrhö
V00400SB 201	j ^a	j	j	n ^d	n ^d	j ^a	n ^g	j ^a	j ^a	j ^a	j ^a	j ^a
a: Ergebnisse sind nur qualitativ interpretierbar. Zur Begründung siehe den Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung. b: Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der klinischen Untersuchungen und Fotodokumentation c: zentralisierte Auswertung anhand der Fotodokumentation d: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung. e: betrachtet wurden Hämangiome im Gesichtsbereich und Hämangiome anderer Lokalisationen f: betrachtet wurden funktionelle kardiale Beeinträchtigung, Beeinträchtigung der Augen, Obstruktion der visuellen Achse, Obstruktion / Stenose der Atemwege, die jeweils mit Symptomen einhergehen, sowie Ulzerationen und Blutungen, die die Einleitung therapeutischer Maßnahmen erforderlich machen g: Endpunkt nicht erhoben h: eine im Studienbericht definierte Liste aus dem HLT-Term Bronchospasmus und Obstruktion und LLT-Terms Apnoe, Asthma, Asthma bronchial, bronchiale Hyperaktivität, Bronchitis asthmatisch, Bronchospasmus, Kurzatmigkeit, pfeifendes Atmen und pfeifendes Atem verschlechtert j: ja; n: nein; HLT: MedDRA Begriffe hoher Ebene (High Level Term); LLT: MedDRA Begriffe niedrigster Ebene (Low Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus												

Für alle relevanten Endpunkte – bis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in der Studie V00400SB 201 nicht erhoben wurde – waren in den vorliegenden Unterlagen Daten verfügbar. Für einige Endpunkte waren die Ergebnisse allerdings nicht verwertbar. Dies betraf die Endpunkte Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms sowie vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms. Nur qualitativ interpretierbar waren die Ergebnisse für die Gesamtmortalität, Komplikationen des Zielhämangioms sowie Nebenwirkungen. Dies war für die Endpunkte Komplikationen des Zielhämangioms und Nebenwirkungen damit begründet, dass die Behandlungsdauern und in der Folge die Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen aufgrund eines sehr hohen Anteils von Therapieabbrüchern im Placeboarm (65,5 % im Placeboarm versus 13,7 % im Propranololarm) bedeutsam unterschiedlich waren.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität war die qualitative Interpretation auf unterschiedliche Anteile der Patienten, die an der Nachbeobachtung teilgenommen haben, zurückzuführen (94 % im Propranololarm und 60 % im Placeboarm). Es war dabei unklar, wie lange die Patienten beider Studienarme für die Gesamtmortalität tatsächlich beobachtet wurden. Für den Endpunkt vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms kam noch dazu, dass sich die Anzahl an Ereignissen nicht eindeutig im ITT-Prinzip aus den Angaben im Studienbericht ableiten ließ (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 10 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität	Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 ^b	Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 ^d	Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms	Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms ^f	Komplikationen des Zielhämangioms ^g	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Bronchospasmus ^j	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Diarrhö
V00400SB 201	N	H ^a	H ^c	H ^c	- ^e	- ^e	H ^h	- ⁱ	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h
a: Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar: Es gehen unterschiedliche Anteile an Patienten der ITT-Population in das 96-Wochen-Follow-Up ein (Propranolol: 94 %, Placebo: 60 %). b: Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der klinischen Untersuchungen und Fotodokumentation c: aufgrund des großen Unterschieds zwischen den Studienarmen im Anteil der Patienten, die infolge des frühzeitigen Therapieabbruchs als Patienten, bei denen die Therapie versagt hat, gewertet wurden, siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.7.2.4.3 d: zentralisierte Auswertung anhand der Fotodokumentation e: keine verwertbaren Daten vorhanden, siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 f: betrachtet wurden Hämangiome im Gesichtsbereich und Hämangiome anderer Lokalisationen g: betrachtet wurden funktionelle kardiale Beeinträchtigung, Beeinträchtigung der Augen, Obstruktion der visuellen Achse, Obstruktion / Stenose der Atemwege, die jeweils mit Symptomen einhergehen, sowie Ulzerationen und Blutungen, die die Einleitung therapeutischer Maßnahmen erforderlich machen h: Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar aufgrund des großen Unterschieds in der Behandlungsdauer und in der Folge der Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen, siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 i: Endpunkt nicht erhoben j: eine im Studienbericht definierte Liste aus dem HLT-Term Bronchospasmus und Obstruktion und LLT-Terms Apnoe, Asthma, Asthma bronchial, bronchiale Hyperaktivität, Bronchitis asthmatisch, Bronchospasmus, Kurzatmigkeit, pfeifendes Atmen und pfeifendes Atem verschlechtert H: hoch; HLT: MedDRA Begriffe hoher Ebene (High Level Term); ITT: intention to treat; LLT: MedDRA Begriffe niedrigster Ebene (Low Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus													

Für alle patientenrelevanten Endpunkte, zu denen im Dossier auswertbare Ergebnisse vorlagen, wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Ausschlaggebend für die Einschätzung des hohen Verzerrungspotenzials war für die Endpunkte zur Rückbildung des Zielhämangioms, Komplikationen des Zielhämangioms sowie UE, dass im Placeboarm deutlich mehr Patienten die Therapie und die Studie frühzeitig abgebrochen haben als im Propranololarm.

Für die Endpunkte zur Rückbildung des Zielhämangioms wurden die Patienten nach Therapieabbruch als Patienten, bei denen die Therapie versagt hatte, eingestuft. Aufgrund des großen Unterschieds im Anteil der Patienten mit dieser Einstufung waren die Ergebnisse zu diesen Endpunkten hoch verzerrt.

Für die Komplikationen des Zielhämangioms und die UE entstand eine Verzerrung, weil durch den unterschiedlichen Therapieabbruch in den beiden Studienarmen die Behandlungszeiten stark unterschiedlich waren. Die sich aus dem Therapieabbruch ergebende Behandlungszeit entsprach im Placeboarm im Median 47 Tagen, dem gegenüber waren die Patienten des Propranololarms im Median 168 Tage unter Behandlung. In der Folge waren auch die Beobachtungszeiten und damit die Zeiten, über die Ereignisse erhoben wurden, stark unterschiedlich.

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtmortalität wurden ebenfalls als hoch verzerrt angesehen. Grund hierfür war, dass an der Nachbeobachtung bis zu Woche 96 95 von 101 Patienten im Propranololarm (94 %) und nur 33 von 55 Patienten im Placeboarm (60 %) teilnahmen. Die Beobachtungsdauer war insgesamt unklar (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für die Endpunkte Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms und vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms lagen keine verwertbaren Daten vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie V00400SB 201 nicht untersucht. Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials dieser Endpunkte entfiel daher.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials in der vorliegenden Nutzenbewertung weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die von ihm eingeschlossenen Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertete. Außerdem sah er die Ergebnisse zu dem Endpunkt Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms als verwertbar und zog sie für seine Bewertung heran. Darüber hinaus war der pU inkonsistent in seiner Einschätzung hinsichtlich des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Schaden, welche er zusammenfassend betrachtete und im Dossier sowohl als niedrig als auch als hoch verzerrt einstufte.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 11 und Tabelle 12 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Propranolol vs. Placebo bei Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 11: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Auswertungsart	Propranolol		Placebo (abwartendes Vorgehen)		Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
V00400SB 201					
Mortalität					
Gesamtmortalität	101	0 (0)	55	0 (0)	
Morbidität					
Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 ^a					
Vollständig beobachtet ^b	90	24 (26,7)	19	2 (10,5)	2,53 [0,65; 9,82]; 0,145 ^c
Ersetzungs- strategie 1 ^d	101	- (24,9)	55	- (10,5)	2,37 [0,61; 9,23]; 0,214
Ersetzungs- strategie 2 ^e	101	- (26,7)	55	- (3,6)	7,33 [0,71; 76,09]; 0,095
Ersetzungs- strategie 3 ^f	101	- (23,8)	55	- (3,6)	6,53 [0,63; 68,07]; 0,117
Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 ^g					
Per protocol ^h	93	56 (60,2)	53	1 (1,9)	31,91 [4,55; 223,96] ⁱ ; < 0,001 ^c
Ersetzungs- strategie 4 ^j	101	62 (61,4)	55	15 (27,3)	2,25 [1,42; 3,56] ⁱ ; < 0,001 ^c
Ersetzungs- strategie 3 ^f	101	61 (60,4)	55	2 (3,6)	16,61 [4,22; 65,34]; < 0,001 ^c
Komplikationen des Zielhämangioms (funktionelle Beeinträchtigung, Ulzerationen und Blutungen ^k) Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^l					
Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (im Gesicht) Keine verwertbaren Daten ^m					
Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (nicht im Gesicht) Keine verwertbaren Daten ^m					
Nebenwirkungen					
UE		Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^l			
Abbruch wegen UE		Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^l			
SUE		Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^l			
Bronchospasmus ⁿ		Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^l			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^l			
Diarrhö (PT)		Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^l			

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (Fortsetzung)

a: Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der klinischen Untersuchungen und Fotodokumentation b: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Therapieabbrecher und Protokollverletzer (Propranolol: 11/101 [10,9 %], Placebo: 36/55 [65,5 %]). Diese Auswertung wird nur ergänzend dargestellt. c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7]) d: Eigene Berechnung: Für Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten der Kontrollgruppe erreichen, die die Therapie nicht abgebrochen haben. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [8]) angepasst; p-Werte asymptotisch. e: Eigene Berechnung: Für Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, wurde im Interventionsarm angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten im Interventionsarm erreichen, die die Therapie nicht abgebrochen haben. Für die Patienten in der Kontrolle wurde angenommen, dass sie den Endpunkt nicht erreichen. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [8]) angepasst; p-Werte asymptotisch. f: Eigene Berechnung: Für Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt nicht erreichen. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [8]) angepasst; p-Werte asymptotisch. g: zentralisierte Auswertung anhand der Fotodokumentation h: Auswertung auf Basis der Per-Protokoll-Population (Sensitivitätsanalyse des pU) i: Eigene Berechnung; eine Varianzkorrektur konnte nicht durchgeführt werden, da keine Angaben über die Anzahl der ersetzten Werte vorliegen. j: Patienten ohne Bestätigung der Verschlechterung oder Stabilisierung des Zielhämangioms beim letzten dokumentierten Besuch wurde in zufälliger Ordnung zu 50 % ein Behandlungserfolg, definiert als vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24, zugeschrieben (Sensitivitätsanalyse des pU). k: betrachtet wurden funktionelle kardiale Beeinträchtigung, Beeinträchtigung der Augen, Obstruktion der visuellen Achse, Obstruktion / Stenose der Atemwege, die jeweils mit Symptomen einhergehen, sowie Ulzerationen und Blutungen, die die Einleitung therapeutischer Maßnahmen erforderlich machen l: siehe Anhang B, Tabelle 23 zur Darstellung der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignissen m: Die im Studienbericht dargestellten Daten sind nicht interpretierbar, siehe Abschnitt 2.7.2.4.3. n: eine im Studienbericht definierte Liste aus dem HLT-Term Bronchospasmus und Obstruktion und LLT-Terms Apnoe, Asthma, Asthma bronchial, bronchiale Hyperaktivität, Bronchitis asthmatisch, Bronchospasmus, Kurzatmigkeit, pfeifendes Atmen und pfeifendes Atem verschlechtert HLT: MedDRA Begriffe hoher Ebene (High Level Term); KI: Konfidenzintervall; LLT: MedDRA Begriffe niedrigster Ebene (Low Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus
--

Tabelle 12: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Propranolol		Placebo (abwartendes Vorgehen)		Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
V00400SB 201						
Morbidität						
Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms						
Keine verwertbaren Daten ^a						
a: Die im Studienbericht dargestellten Daten sind nicht interpretierbar, siehe Abschnitt 2.7.2.4.3. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Für die Bewertung von Propranolol lag nur eine relevante Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind für die Studie V00400SB 201 nicht erfüllt [9]. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Über die gesamte Beobachtungsdauer (96 Wochen) traten keine Todesfälle auf. In die Nachbeobachtung gingen allerdings unterschiedliche Anteile an Patienten der ITT-Population ein (94 % im Propranololarm und 60 % im Placeboarm). Für diesen Endpunkt war lediglich eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich in den vorliegenden Daten kein größerer Schaden von Propranolol zeigte. Ein Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) bezüglich des Endpunktes Gesamtmortalität ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insgesamt der Einschätzung des pU, der ebenfalls keinen Zusatznutzen für diese Endpunktkategorie ableitete.

Morbidität

Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24

Die Ergebnisse für den Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 (Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der klinischen Untersuchungen und Fotodokumentation) ergaben kein statistisch signifikantes Ergebnis aus der Analyse der vollständig beobachteten Patienten. In diese Analyse gingen alle Patienten ein, die die Therapie beziehungsweise die Studie nicht frühzeitig abgebrochen haben und keine weiteren schwerwiegenden Protokollverletzungen begangen hatten. Diese Analyse, die

aufgrund des großen Anteils an nicht berücksichtigten Patienten das ITT-Prinzip verletzt, wurde lediglich ergänzend dargestellt. Da unklar war, ob die in der Auswertung nicht berücksichtigten Patienten nicht doch die vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms erreicht hätten, wurden für diesen Endpunkt 3 Sensitivitätsanalysen bezüglich der Ersetzung fehlender Werte durchgeführt. Damit wurde untersucht, wie unterschiedliche Szenarien zur Ersetzung fehlender Werte den Therapieeffekt von Propranolol beeinflussen. Im Propranololarm betraf dies 11 von 101 Patienten (10,9 %), im Placeboarm 36 von 55 Patienten (65,5 %).

Bei der Ersetzungsstrategie 1 wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichten, mit der ihn diejenigen Patienten der Kontrollgruppe erreichten, die die Therapie nicht abgebrochen haben. Bei dieser Ersetzungsstrategie wird der Placeboarm bevorzugt.

Bei Ersetzungsstrategie 2 wurde für die Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, im Interventionsarm angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichten, mit der ihn diejenigen Patienten im Interventionsarm erreichten, die die Therapie nicht abgebrochen haben. Für die Patienten in der Kontrolle wurde angenommen, dass sie den Endpunkt nicht erreichten. Diese Strategie wurde als Annäherung an den erwarteten klinischen Verlauf ohne weitere Spontanheilungen herangezogen. Bei dieser Ersetzungsstrategie wird der Propranololarm bevorzugt.

Bei Ersetzungsstrategie 3 wurde für Patienten in beiden Behandlungsarmen, die die Therapie abgebrochen haben, angenommen, dass sie den Endpunkt nicht erreichten. Bei dieser Ersetzungsstrategie wird der Placeboarm wegen der höheren Abbruchraten bevorzugt.

Bei allen 3 Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [8]) angepasst.

Sowohl in der Analyse anhand der vollständig beobachteten Fälle als auch in den 3 Sensitivitätsanalysen wurde ein numerischer Vorteil zugunsten von Propranolol gesehen, selbst in den Analysen, in denen die fehlenden Werte zuungunsten von Propranolol ersetzt wurden (Ersetzungsstrategien 1 und 3). Es ergab sich jedoch in keiner der 3 Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Daher wurde für den Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 (Beurteilung durch den Prüfarzt) kein Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) abgeleitet.

Der pU zieht diesen Endpunkt in seiner Bewertung nicht heran.

Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24

Die Ergebnisse der Per-Protocol-Analyse zeigten, dass statistisch signifikant mehr Patienten im Propranololarm eine vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 erreichten, als im Placeboarm. Die Patienten, die die Therapie frühzeitig abgebrochen haben, sowie solche, die nicht erlaubte Medikationen eingenommen haben, wurden in dieser Auswertung als Patienten, bei denen die Therapie versagt hat, gewertet.

Zur Überprüfung, ob abweichende Szenarien zur Ersetzung fehlender Werte den deutlichen Therapieeffekt zugunsten von Propranolol wesentlich infrage stellen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Bei der ersten Sensitivitätsanalyse (Ersetzungsstrategie 4) wurden 50 % der Patienten der beiden Therapiearme, die die Therapie frühzeitig aus anderen Gründen als Unverträglichkeit abgebrochen haben und für die bei der letzten dokumentierten Auswertung keine Stabilisierung oder Verschlechterung festgestellt werden konnte, als Patienten, die auf die Therapie ansprechen, angesehen. Aufgrund der beobachteten Erfolgsraten bevorzugt dieser Ansatz den Placeboarm.

Bei der zweiten Analyse (Ersetzungsstrategie 3) wurden alle Therapieabbrecher als Patienten, bei denen die Therapie versagt, gewertet. Im Propranololarm führte dies dazu, dass die Ereignisrate mit der in der Per Protocol-Analyse vergleichbar ist. Im Placeboarm entsprach diese Strategie dem erwarteten klinischen Verlauf ohne weitere Spontanheilungen.

Für keine der 3 Analysen führte der pU eine Varianzkorrektur bezüglich der fehlenden Werte für die Therapieabbrecher durch. Diese konnte auch nicht nachträglich durchgeführt werden, da keine Angaben über die Anzahl der ersetzten Werte vorlagen.

Die Ergebnisse beider Ersetzungsstrategien (3 und 4) zeigten, dass der resultierende Effekt aus der Per Protocol-Analyse in seiner Größenordnung durch den ungleichen Anteil fehlender Werte in beiden Behandlungsarmen nicht infrage gestellt wird. Alle Analysen zeigten einen Effekt erheblichen Ausmaßes zugunsten von Propranolol. Dies führte insgesamt dazu, dass trotz des hohen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit für den Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms nicht herabgestuft wurde. Daher wurde für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) abgeleitet.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis dieses Endpunktes ebenfalls einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms wurden die Ergebnisse als nicht interpretierbar angesehen. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungszeiten zwischen den Studienarmen (mediane Behandlungsdauer im Propranololarm 168 Tage und im Placeboarm 47 Tage) und der damit einhergehenden starken informativen Verzerrung lagen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis dieses Endpunktes einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Komplikationen des Zielhämangioms

Für den Endpunkt Komplikationen des Zielhämangioms (funktionelle Beeinträchtigung, Ulzerationen und Blutungen) wurden die Ergebnisse aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen ausschließlich qualitativ interpretiert (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Hinsichtlich dieses Endpunktes zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt war lediglich eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Propranolol in den vorliegenden Daten kein größerer beziehungsweise geringerer Nutzen zeigte. Damit ist der Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) hinsichtlich der Komplikationen des Zielhämangioms nicht belegt.

Der pU zieht diesen Endpunkt in seiner Bewertung nicht heran.

Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms

Für die Endpunkte vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (im Gesicht) und vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (nicht im Gesicht) lagen keine verwertbaren Daten vor, da sich die Anzahl an Ereignissen nicht eindeutig im ITT-Prinzip aus den Angaben im Studienbericht ableiten ließ. Der Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) hinsichtlich der vollständigen Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms ist damit nicht belegt.

Der pU zieht diesen Endpunkt in seiner Bewertung nicht heran.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht. Ein Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der ebenfalls keinen Zusatznutzen für diese Endpunktkategorie beansprucht.

Nebenwirkungen

In Anhang A sind die UE-Gesamtraten sowie die in der Studie V00400SB 201 am häufigsten aufgetretenen UE, SUE und Abbrüche wegen UE dargestellt. Die Ergebnisse für alle Schadenendpunkte wurden aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen ausschließlich qualitativ interpretiert (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Anhang B zeigt Effekte auf Basis der naiven Proportionen von UE zur Unterstützung der qualitativen Interpretation der Daten.

SUE

Hinsichtlich des Endpunktes SUE zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt war lediglich eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Propranolol in den vorliegenden Daten kein größerer Schaden zeigte. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) hinsichtlich der SUE nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Hinsichtlich des Endpunktes Abbruch wegen UE zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Propranolol. Anhand der näheren Betrachtung der Ereignisse, die zum Abbruch wegen UE führten, ließ sich jedoch schließen, dass in diesem Endpunkt auch Ereignisse enthalten waren, die einer Verschlechterung des Hämangioms beziehungsweise der Nichtwirksamkeit der Studienmedikationen zuzuordnen waren. In der Gesamtschau war daher eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich in den vorliegenden Daten kein größerer Schaden von Propranolol hinsichtlich des Abbruchs wegen UE zeigte. Ein größerer oder geringerer Schaden von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Bronchospasmus

Hinsichtlich des Endpunktes Bronchospasmus zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt war lediglich eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Propranolol in den vorliegenden Daten kein größerer Schaden zeigte. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe) hinsichtlich des Bronchospasmus nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) und Diarrhö (PT)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Diarrhö zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Propranolol. Auch unter Berücksichtigung der Richtung der Verzerrung

zuungunsten von Propranolol lässt sich ein möglicher Schaden von Propranolol für diese Endpunkte nicht völlig ausschließen.

Der pU stellte die Ergebnisse zu den einzelnen von ihm herangezogenen Operationalisierungen des Komplexes Nebenwirkungen anhand der naiven Proportionen dar. Insgesamt leitete der pU daraus keinen größeren beziehungsweise geringeren Schaden von Propranolol ab.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Der pU legte für den Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Lokalisation des Hämangioms vor. Er präsentierte dabei keine Interaktionstests. Aufgrund der Verzerrung infolge des großen Unterschieds zwischen den Studienarmen im Anteil der Patienten, die infolge des frühzeitigen Therapieabbruchs als Patienten, bei denen die Therapie versagt hat, gewertet wurden, kann es jedoch zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommen. Alleine durch diese Verzerrung können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren. Ergebnisse der Interaktionstests wären daher als nicht interpretierbar angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt worden. Die vom pU im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen sind daher insgesamt nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [9].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24.

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Komplikationen des Zielhämangioms sowie zur Gesamtmortalität und zu den Nebenwirkungen konnten aufgrund der deutlichen Unterschiede der Behandlungszeiten und in der Folge der Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen ausschließlich qualitativ interpretiert werden. Für die Schadenendpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Diarrhö konnte dabei ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Propranolol gezeigt werden. Unter Berücksichtigung der Richtung der

Verzerrung war insgesamt unklar, ob die beobachteten Effekte tatsächlich auf einem höheren Schaden beruhen oder durch die Verzerrung hervorgerufen werden. Ein größerer Schaden von Propranolol für Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Diarrhö ließ sich nicht ausschließen.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Propranolol vs. abwartendes Vorgehen (mit Placebogabe; Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht)

Endpunktkategorie Endpunkt	Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 ^c	Vollständig beobachtet^d 26,7 % vs. 10,5 % RR: 2,53 [0,65; 9,82]; 0,145 ^e Ersetzungsstrategie 1^f 24,9 % vs. 10,5 % RR: 2,37 [0,61; 9,23]; 0,214 Ersetzungsstrategie 2^g 26,7 % vs. 3,6 % RR: 7,33 [0,71; 76,09]; 0,095 Ersetzungsstrategie 3^h 23,8 % vs. 3,6 % RR: 6,53 [0,63; 68,07]; 0,117	Zusatznutzen nicht belegt
Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 ⁱ	Per protocol^j 60,2 % vs. 1,9 % RR: 31,91 [4,55; 223,96] ^k ; RR ^l : 0,03 [0,00; 0,22] < 0,001 ^e Ersetzungsstrategie 4^m 61,4 % vs. 27,3 % RR: 2,25 [1,42; 3,56] ^k ; RR ^l : 0,44 [0,28; 0,70]; < 0,001 ^e Ersetzungsstrategie 3^h 60,4 % vs. 3,6 % RR: 16,61 [4,22; 65,34]; RR ^l : 0,06 [0,02; 0,24]; < 0,001 ^e Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Propranolol vs. abwartendes Vorgehen (mit Placebogabe; Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms	Keine verwertbaren Daten vorhanden	
Komplikationen des Zielhämangioms (funktionelle Beeinträchtigung, Ulzerationen und Blutungen ^h)	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit Komplikationen des Zielhämangioms ^o	Zusatznutzen nicht belegt
Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms ^p	Keine verwertbaren Daten vorhanden	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Endpunkt nicht untersucht	
Nebenwirkungen		
Abbruch wegen UE	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^o	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ > 0,9 größerer / geringerer Schaden nicht belegt
SUE	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^o	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Bronchospasmus ^q	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^o	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^o	aufgrund der Verzerrung nicht beurteilbar; ein größerer Schaden kann nicht ausgeschlossen werden
Diarrhö (PT)	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^o	aufgrund der Verzerrung nicht beurteilbar; ein größerer Schaden kann nicht ausgeschlossen werden

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Propranolol vs. abwartendes Vorgehen (mit Placebogabe; Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht) (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o)
c: Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der klinischen Untersuchungen und Fotodokumentation
d: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Therapieabbrecher und Protokollverletzer (Propranolol: 11/101 [10,9 %], Placebo: 36/55 [65,5 %]). Diese Auswertung wird nur ergänzend dargestellt.
e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])
f: Eigene Berechnung: Für Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten der Kontrollgruppe erreichen, die die Therapie nicht abgebrochen haben. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [8]) angepasst; p-Werte asymptotisch.
g: Eigene Berechnung: Für Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, wurde im Interventionsarm angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten im Interventionsarm erreichen, die die Therapie nicht abgebrochen haben. Für die Patienten in der Kontrolle wurde angenommen, dass sie den Endpunkt nicht erreichen. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [8]) angepasst; p-Werte asymptotisch.
h: Eigene Berechnung: Für Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt nicht erreichen. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [8]) angepasst; p-Werte asymptotisch.
i: zentralisierte Auswertung anhand der Fotodokumentation
j: Auswertung auf Basis der Per-Protokoll-Population (Sensitivitätsanalyse des pU)
k: Eigene Berechnung; eine Varianzkorrektur konnte nicht durchgeführt werden, da keine Angaben über die Anzahl der ersetzten Werte vorliegen.
l: Eigene Berechnung; umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Zusatznutzens zu ermöglichen
m: Patienten ohne Bestätigung der Verschlechterung oder Stabilisierung des Zielhämangioms beim letzten dokumentierten Besuch wurde in zufälliger Ordnung zu 50 % ein Behandlungserfolg, definiert als vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24, zugeschrieben (Sensitivitätsanalyse des pU).
n: betrachtet wurden funktionelle kardiale Beeinträchtigung, Beeinträchtigung der Augen, Obstruktion der visuellen Achse, Obstruktion / Stenose der Atemwege, die jeweils mit Symptomen einhergehen, sowie Ulzerationen und Blutungen, die die Einleitung therapeutischer Maßnahmen erforderlich machen
o: Die naiven Proportionen der Patienten mit Ereignissen sind in Anhang B, Tabelle 23 dargestellt.
p: betrachtet wurden Hämangiome im Gesichtsbereich und Hämangiome anderer Lokalisationen
q: eine im Studienbericht definierte Liste aus dem HLT-Term Bronchospasmus und Obstruktion und LLT-Terms Apnoe, Asthma, Asthma bronchial, bronchiale Hyperaktivität, Bronchitis asthmatisch, Bronchospasmus, Kurzatmigkeit, pfeifendes Atmen und pfeifendes Atem verschlechtert
HLT: MedDRA Begriffe hoher Ebene (High Level Term); KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; LLT: MedDRA Begriffe niedrigster Ebene (Low Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Propranolol im Vergleich zum abwartenden Vorgehen (mit Placebogabe)

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Symptome: vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24)	Eine angemessene Bewertung der Infektionen und parasitären Erkrankungen sowie der Diarrhö ist wegen Unsicherheit in der Beurteilung der Effekte nicht möglich. Ein größerer Schaden ist nicht ausgeschlossen.

Auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse verbleibt für Propranolol ein positiver Effekt (Hinweis) für die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome (Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24).

Auf der Seite der negativen Effekte war aufgrund eines bedeutsamen Unterschieds in den Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen ausschließlich eine qualitative Interpretation der Ergebnisse möglich. Für die Endpunkte Diarrhö sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Propranolol. Trotz der Richtung der Verzerrung (zuungunsten von Propranolol) ließ sich ein möglicher Schaden von Propranolol nicht völlig ausschließen.

Es ergaben sich aus den verfügbaren Ergebnissen jedoch keine Anzeichen für einen Schaden infolge von Diarrhö sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen in einer Größenordnung, die eine Herabstufung des Zusatznutzens von Propranolol rechtfertigen würden. Dies ist insbesondere durch die Größe des Effekts auf der Nutzenseite für den Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 zu begründen. Gleichzeitig wurden die meisten unerwünschten Ereignisse als nicht schwerwiegend eingestuft. Das Verhältnis des Auftretens von Diarrhö sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen in den Studienarmen entsprach zudem in etwa dem Verhältnis der Behandlungsdauern in den beiden relevanten Studienarmen.

Aus der Studie V00400SB 201 ist eine Aussage zum Zusatznutzen von Propranolol für die Teilpopulation von Patienten möglich, deren proliferatives infantiles Hämangiom einer systemischen Therapie bedarf, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht und bei dem das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. In der Gesamtschau ergibt sich für die Patienten dieser Teilpopulation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Propranolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen.

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Propranolol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern:		
Lebens- oder funktionsbedrohendes Hämangiom	Eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung. Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und / oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht		Zusatznutzen nicht belegt
Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^b
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: für Patienten, bei denen das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet von Propranolol ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Pierre Fabre Dermatologie. A randomised, controlled, multidose, multicentre, 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) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.09.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013262-84.

Pierre Fabre Dermatologie. 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): study V00400 SB 2 01; clinical study report for primary analysis up to week 24 [unveröffentlicht]. 2012.

Pierre Fabre Dermatologie. 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): study V00400 SB 2 01; clinical study report; full report up to week 96 [unveröffentlicht]. 2014.

Pierre Fabre Dermatology. Study to demonstrate the efficacy and safety of propranolol oral solution in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 21.05.2014 [Zugriff: 25.09.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056341>.

Pierre Fabre Dermatology. Study to demonstrate the efficacy and safety of propranolol oral solution in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy: study results [online]. In: Clinicaltrials.gov. 21.05.2014 [Zugriff: 25.09.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01056341>.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 des Dossiers als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung unter Beachtung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel. Er folgt damit primär der Festlegung des G-BA. In seinen weiteren Ausführungen konkretisiert der pU, dass das abwartende Vorgehen aus seiner Sicht die einzige Therapie sei, die als patientenindividuelle Behandlung – formal gesehen – infrage komme.

Seine Behauptung begründet der pU zum einen damit, dass das abwartende Vorgehen, welches durch engmaschige ärztliche Kontrollen und Verlaufsbeobachtung zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen gekennzeichnet sei und Möglichkeiten zur Einleitung von notwendigen Therapieregimen biete, eine im Behandlungsalltag stark vertretene Herangehensweise sei [10-12].

Zum anderen argumentiert der pU, dass die Zulassungsstudie zu Propranolol nach den verbindlichen Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde, European Medicines Agency (EMA), durchgeführt wurde [13]. Diese Vorgaben sähen vor, dass die Zulassungsstudie Propranolol mit Placebo vergleichen solle. Das vom pU ursprünglich vorgeschlagene Studiendesign mit einem mehrarmigen Vergleich von Propranolol versus Placebo und Prednisolon wurde laut pU von der EMA abgelehnt, weil das abwartende Vorgehen, das der pU in der Placebogruppe realisiert sieht, aus ethischen und regulatorischen Gründen das einzig mögliche Studiendesign sei.

Als weitere Erklärung führt der pU aus, dass in Deutschland derzeit keine zugelassene medikamentöse Therapieoption für die Behandlung eines proliferativen infantilen Hämangioms, welches einer systemischen Therapie bedarf, existiere. Das Kortikosteroid Prednisolon decke mit seiner Zulassung für das Anwendungsgebiet „schnell und verdrängend wachsendes kavernöses Hämangiom“ [14] nur einen epidemiologisch kleinen Teilbereich des Anwendungsgebiets von Propranolol ab. Dieser Wirkstoff wurde bisher nur aufgrund des großen Bedarfs an einer systemischen Therapie oder mangels besserer Alternativen angewendet. Der pU argumentiert darüber hinaus, dass nichtmedikamentöse Therapieverfahren wie die Laser-, Kryo- oder operative Therapie erst zum Tragen kämen, wenn bei komplizierten infantilen Hämangiomen eine systemische Therapie nicht rechtzeitig initiiert werde oder Kontraindikationen existierten.

Die Festlegung des pU, dass das abwartende Vorgehen die einzige Therapie sei, die als patientenindividuelle Behandlung – formal gesehen – infrage käme, ist anhand seiner Argumentation nicht nachvollziehbar.

Es ist zwar richtig, dass das abwartende Vorgehen eine in der Literatur und in den Leitlinien beschriebene Herangehensweise ist. Sie wird in der Regel bei unkomplizierten Hämangiomen in unproblematischen Lokalisationen empfohlen [10-12] und – bei Hämangiomen in Problemzonen – eher als ein Instrument zur Entscheidung über die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Therapieeinleitung, um Komplikationen vorzubeugen [10]. Die Deutsche S2k-Leitlinie weist explizit darauf hin, dass im Einzelfall aufgrund des anamnestischen und klinischen Eindrucks auch eine sofortige Therapie ohne vorherige Kontrolle (ohne Abwarten) erforderlich sein kann [10].

Es ist möglich, dass für eine Teilpopulation im Anwendungsgebiet von Propranolol das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. Dies wäre beispielsweise bei Patienten vorstellbar, bei denen keine konkreten therapeutischen Maßnahmen im individuellen Einzelfall zur Verfügung stehen (z. B. wenn andere Therapieoptionen kontraindiziert sind oder abgelehnt wurden) oder bei Patienten, bei denen aufgrund des anamnestischen und klinischen Eindrucks eine sofortige Therapie nicht zwangsläufig erforderlich ist. Innerhalb der zugelassenen Anwendung von Propranolol wäre das abwartende Vorgehen nicht bei lebens- oder funktionsbedrohenden sowie ulzerierten Hämangiomen geeignet, unter Umständen aber bei Hämangiomen, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht. Der pU beschreibt diese Patientengruppen jedoch nicht, sondern betrachtet das abwartende Vorgehen als einzige Therapieoption unabhängig vom individuellen Einzelfall.

Wie der pU selbst beschreibt, existieren nichtmedikamentöse und medikamentöse Verfahren, die für eine (lokale) Behandlung des infantilen Hämangioms infrage kommen. Diese können jedoch – im Gegensatz zur Einschätzung des pU – nicht ausschließlich als eine nachrangige Therapieoption betrachtet werden, sofern eine systemische Therapie zu spät initiiert wird oder kontraindiziert ist. Die Wahl der Therapie ist vielmehr auf individueller Patientenbasis unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs und der Abwägung des Nutzens und Risikos zu treffen. Die Wirkstoffe Prednisolon und Prednison sind zwar ausschließlich für einen Teilbereich des Anwendungsgebiets von Propranolol zugelassen [14,15]. Dies schließt aber ebenfalls nicht aus, dass diese Glukokortikoide als Bestandteil einer patientenindividuell ausgerichteten Behandlung betrachtet werden können.

Das Argument des pU, dass die Zulassungsstudie von Propranolol gemäß Vorgaben der EMA [13] durchgeführt wurde und diese vorsähen, dass die Studie Propranolol mit Placebo vergleichen sollte, ist als Nachweis für die Eignung des abwartenden Vorgehens als einzige Option der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung nicht ausreichend. Aus den Beratungsunterlagen der EMA ist ableitbar, dass die Empfehlung, in der Studie ausschließlich Placebo als Komparator zu verwenden, nicht dadurch begründet ist, dass Placebo (das abwartende Vorgehen) die einzige Behandlungsoption ist. Der Verzicht auf einen weiteren Arm mit einer aktiven Kontrollgruppe (Prednisolon) sollte vielmehr verhindern, dass Patienten mit unterschiedlichem Behandlungsbedarf in die Studie eingeschlossen und dann in der Placebo- bzw. Kortikosteroidgruppe nicht adäquat behandelt werden. Patienten, die in

einen Kortikosteroidarm randomisiert werden sollen, könnten nicht gleichzeitig in einen Placeboarm eingeschlossen werden. Ebenso wäre es nicht vertretbar, Patienten, die eigentlich keine aktive Behandlung benötigen, in einen Kortikosteroidarm zu randomisieren.

Zusätzlich ist zu konstatieren, dass der pU durch die Beschränkung der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung auf das abwartende Vorgehen seinen eigenen Einschlusskriterien widerspricht (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt. Dabei wird in den Studien die Umsetzung der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung überprüft.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU in Modul 4, Abschnitt 4.2.1 ist, ob die Behandlung mit Propranolol bei Kleinkindern mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, welches einer systemischen Therapie bedarf, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuell ausgerichtete Behandlung“ einen Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V hat.

In Abschnitt 4.2.2 des Dossiers beschreibt der pU entlang des PICOS-Schemas die von ihm definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Fragestellung. Der pU gibt dabei an, seine Bewertung auf RCT zu stützen und legt darüber hinaus für die Patienten mit Hämangiomen höheren Schweregrades weitere Unterlagen vor. Entsprechend seinem Vorgehen legt der pU die Ein- und Ausschlusskriterien für die RCT und für die weiteren Unterlagen fest.

Die weiteren Untersuchungen werden in die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht eingeschlossen, da sie nicht dazu geeignet sind, einen Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten (siehe Abschnitt 2.7.2.7). Auf eine Kommentierung der Ein- und Ausschlusskriterien des pU zu den weiteren Untersuchungen wird daher an dieser Stelle verzichtet.

Der vom pU genannten Fragestellung und seinen Ein- und Ausschlusskriterien für die RCT wird teilweise gefolgt. Wesentliche Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Patientenpopulation

Der pU bezieht sich bei der einzuschließenden Population auf Kinder im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, welches eine systemische Therapie erfordert. Er spezifiziert jedoch diese Population weder in der Fragestellung noch in seiner tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien weiter. Damit

weicht des pU von der Beschreibung des Anwendungsgebiets gemäß der Fachinformation ab. In dieser werden die Patientengruppen, für die die Behandlung mit Propranolol indiziert ist, näher definiert. Die Zulassung umfasst Patienten mit lebens- oder funktionsbedrohenden Hämangiomen, mit ulzerierten Hämangiomen, die Schmerzen verursachen und / oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen ansprechen sowie Hämangiomen, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht [3]. Darüber hinaus berücksichtigt der pU die Gegenanzeigen von Propranolol in seinen Einschlusskriterien nicht.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Population, die in der Fachinformation näher spezifiziert wird. Bei der Beurteilung der eingeschlossenen Patientenpopulation sind Gegenanzeigen zu beachten. Hinsichtlich Propranolol besteht z. B. die Gegenanzeige für Frühgeborene, bei denen das korrigierte Alter (tatsächliches Alter minus Anzahl der Wochen, die das Kind zu früh geboren wurde) von 5 Wochen noch nicht erreicht ist.

Intervention

Die Beschreibung der Intervention des pU entspricht im Wesentlichen der Zulassung von Propranolol [3]. Der pU präzisiert jedoch die Titrationsvorgaben und Art der Anwendung nicht weiter. Darüber hinaus weist der pU darauf hin, dass Studien, in denen Propranolol ausschließlich als Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt wird, nicht relevant seien.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Studien betrachtet, in denen Propranolol gemäß Fachinformation [3] auftitriert und jeweils als 2 separate Dosen pro Tag eingenommen wird. Für die Nutzenbewertung können auch Studien relevant sein, in denen die Kombination von Propranolol mit einem anderen Wirkstoff untersucht wird, sofern dies nicht den Angaben der jeweiligen Fachinformationen widerspricht.

Vergleichstherapie

Der pU definiert in seiner Fragestellung eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei verweist er zusätzlich auf seine weiteren Ausführungen in Modul 3, Abschnitt 3.1. In diesem Abschnitt argumentiert der pU, dass das abwartende Vorgehen die einzige Therapie sei, die als patientenindividuelle Behandlung – formal gesehen – infrage käme. In seiner Darstellung der Einschlusskriterien für die Studienauswahl definiert der pU jedoch – abweichend von seiner Fragestellung und in Übereinstimmung mit der Festlegung des G-BA – eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel. Er nimmt damit keine Einschränkung auf das abwartende Vorgehen als Vergleichstherapie vor.

Dem Vorgehen des pU in seiner Fragestellung, die Vergleichstherapie auf das abwartende Vorgehen zu beschränken, wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nennt der pU solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 zu finden.

Darüber hinaus gibt der pU in seinen Ausschlusskriterien an, Studien, die ausschließlich Surrogatparameter erheben, auszuschließen. Diesem Kriterium wird nicht gefolgt. Für die Nutzenbewertung können auch Studien, die ausschließlich Surrogatparameter erfassen, relevant sein, sofern diese Surrogate validiert sind.

Studien und Publikationstypen

Der pU benennt als Ausschlusskriterium Studienregistereinträge. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt: Eine Bewertung kann auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, im vorliegenden Dossier präsentierte RCT gemäß CONSORT-Statement entsprechend den Items 2b bis 14 (inklusive zugehörigem Flow-Chart) darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Die nachfolgende Beschreibung des pU zur Darstellung seiner nicht kontrollierten weiteren Untersuchungen (V00400SB 102, Compassionate Use Program [CUP]) wird an dieser Stelle nicht kommentiert, da diese für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant sind (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation berücksichtigt der pU Angaben zum Alter, Geschlecht und der Lokalisation des Hämangioms (im Gesicht, beziehungsweise am Körper). Diese Patientencharakteristika sind jedoch für eine umfassende Charakterisierung der Studienpopulation nicht ausreichend. Die in Tabelle 6 dargestellten Patientencharakteristika weichen daher von denjenigen in Modul 4, Tabelle 4-15 ab. Beispielsweise wurden Angaben zum Läsionstyp und morphologischem Typ des Zielhämangioms ergänzt.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2.3 die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben. Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden jeweils in dem genannten Abschnitt erläutert.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante RCT für den direkten Vergleich von Propranolol mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert wurde, hat der pU keine Meta-Analyse durchgeführt. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Des Weiteren gibt der pU an, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der für die weiteren Unterlagen identifizierten Studien aufgrund unterschiedlicher Komparatoren und Endpunkte nicht erfolgen konnte. Zwar sind die weiteren Untersuchungen nicht geeignet, den Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten (siehe Abschnitt 2.7.2.7), das Vorgehen des pU ist dennoch nachvollziehbar.

Demzufolge sind keine Angaben zu der Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen im Dossier enthalten.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für die im Studienbericht der eingeschlossenen Studie V00400SB 201 präspezifizierten Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich des

primären Endpunktes vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24.

Der Methodik und der Beschränkung auf diese speziellen Sensitivitätsanalysen ausschließlich für den primären Endpunkt wird nicht gefolgt. Als Grund für die Sensitivitätsanalysen gibt der pU die unterschiedlichen Abbruchraten in den Therapiearmen an. Die daraus resultierende Verzerrung ist aber auch für die weiteren Endpunkte (z. B. zu unerwünschten Ereignissen) relevant. Daher wären auch für weitere Endpunkte Sensitivitätsanalysen notwendig gewesen. Des Weiteren wurde für die Sensitivitätsanalysen, bei denen fehlende Daten ersetzt wurden, keine angemessene statistische Methodik verwendet, da Korrekturen der Varianz notwendig gewesen wären [8].

Subgruppen/Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.5 keine Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Es werden lediglich bei der Ergebnisdarstellung (in Abschnitt 4.3.1.3.4 des Dossiers) die Effektschätzer innerhalb von Subgruppen angegeben. Es liegt somit keine ausreichende Darlegung des Umgangs mit Subgruppen inklusive geforderter Interaktionstests vor.

Des Weiteren beschränkt der pU die Evaluation ausschließlich auf den Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24, für den er Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Lokalisation des Hämangioms präsentiert. Eine Begründung für diese Einschränkung fehlt. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten sollte grundsätzlich nicht auf einzelne Endpunkte beschränkt werden, da sie für alle patientenrelevanten Endpunkte sinnvoll ist.

Zu der im obigen Textabschnitt zu den Sensitivitätsanalysen beschriebenen möglichen Verzerrung durch die unterschiedlichen Behandlungszeiten der Therapiearme kommt für die Betrachtung der Subgruppen hinzu, dass sich die Subgruppen in ihren Behandlungszeiten auch unterscheiden können. Dadurch kann es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommen. Alleine durch diese Verzerrung können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren. Daher wären die Ergebnisse der Interaktionstests als nicht interpretierbar angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt worden. Die vom pU im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen sind damit insgesamt nicht verwertbar.

Für die Darstellung weiterer Unterlagen führt der pU an, dass die Datenlage für die Analyse von Subgruppen und Effektmodifikatoren nicht ausreichend war. Zwar sind die weiteren Untersuchungen nicht geeignet, den Zusatznutzen von Propranolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten (siehe Abschnitt 2.7.2.7), dieser Methodik wird dennoch gefolgt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien***Studienliste des pU***

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat die Strategie in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durch die Suche im Titel eingeschränkt. Dadurch wird beispielsweise die vom pU als eingeschlossen dargestellte Studie V00400SB 201 (EudraCT 2009-013262-84) nicht gefunden.

Eine Überprüfung der Suchsyntax des ICTRP Search Portals des pU ergab 74 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 66. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal laut dem „Date of Registration“ nur 2 Treffer in den Ursprungsregistern seit dem 09.07.2014 (Suche des pU) hinzugekommen sind.

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurde eine zusätzliche Studie identifiziert (EudraCT 2009-017241-55), in der Propranolol im Vergleich zu Prednison untersucht wurde [4]. Auf Basis der im Studienregister vorliegenden Informationen konnte diese Studie nicht sicher ausgeschlossen werden. Der pU hat diese RCT in seiner Recherche jedoch aufgrund der Intervention und der Vergleichstherapie ausgeschlossen. Dies ist zwar nicht nachvollziehbar, hat aber für die Nutzenbewertung keine Konsequenz, da im Studienregister keine Ergebnisse vorlagen, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten.

Weitere Untersuchungen

Im Dossier hat der pU für Kinder mit lebens- oder funktionsbedrohenden sowie ulzerierten Hämangiomen weitere Unterlagen vorgelegt.

Zum einen sucht der pU mittels bibliografischer Recherche und Studienregistersuche nach RCT, die für diese Fragestellung aus seiner Sicht geeignet sind. Der pU hat dabei für Propranolol gemeinsame Recherchen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und zu den weiteren Untersuchungen auf Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung dieser Recherchen ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten.

Zum anderen schließt der pU einarmige Studien beziehungsweise Programme ein, die er ausschließlich über seine Studienliste identifiziert hat. Es bleibt unklar, aus welchem Grund der pU keine Recherche bzw. Studienselektion nach nicht kontrollierten Studien durchgeführt hat, obwohl er solche Untersuchungen, die aus seiner eigenen Studienliste stammen, in seine weiteren Untersuchungen einschließt.

Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist somit nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zu weiteren Untersuchungen wurde dennoch verzichtet, da die weiteren Untersuchungen zur Ableitung des Zusatznutzens von Propranolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind. Um die Plausibilität des angegebenen Studienpools zu überprüfen, erfolgte jedoch ein Abgleich der Ausschlussgründe für die vom pU ausgeschlossenen Studien (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU legt für den direkten Vergleich von Propranolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eine RCT vor. Hierbei handelt es sich um die randomisierte placebokontrollierte Zulassungsstudie von Propranolol (V00400SB 201). In der Placebogruppe dieser Studie sieht der pU das abwartende Vorgehen als adäquate patientenindividuell ausgerichtete Behandlung umgesetzt.

Dem pU wird hinsichtlich der Relevanz der Studie V00400SB 201 gefolgt. Die Studie wird für die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol in einer Teilpopulation des Anwendungsgebiets herangezogen, und zwar bei Patienten mit proliferativen infantilen Hämangiomen, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht (und das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt, siehe Abschnitt 2.3.2). Einzelne Aspekte zur Relevanz der Studie V00400SB 201 werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

Für Patienten mit lebens- oder funktionsbedrohenden Hämangiomen sowie ulzerierten Hämangiomen, die Schmerzen verursachen und / oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen ansprechen, hat der pU jedoch keine RCT identifiziert. Er hat daher zusätzlich weitere Untersuchungen vorgelegt.

Die Studien und Programme, die der pU unter weiteren Untersuchungen aufführt, sind für die Ableitung des Zusatznutzens von Propranolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet und werden in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.7).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Der pU schließt eine RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol ein (V00400SB 201). Die Angaben zum Studiendesign dieser Studie sind weitgehend nachvollziehbar beschrieben.

In der Studie V00400SB 201 wurde Propranolol mit Placebo verglichen. Der G-BA hat eine individuell ausgerichtete Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU folgt primär der Festlegung des G-BA, konkretisiert jedoch, dass das abwartende Vorgehen die einzige Therapieoption ist, die als patientenindividuelle Behandlung infrage kommt. Er

argumentiert, dass die Behandlung im Placeboarm in der Studie V00400SB 201 dem abwartenden Vorgehen gleichgesetzt werden kann.

Es ist möglich, dass für eine Teilpopulation im Anwendungsgebiet von Propranolol das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt (siehe Abschnitt 2.7.1). In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde daher näher überprüft, welche Population in der Studie untersucht wurde. Darüber hinaus wurde geprüft, ob die Placebogabe als abwartendes Vorgehen gewertet werden kann und für die untersuchte Patientenpopulation im Sinne der individuell ausgerichteten Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. Nachfolgend werden diese Studienaspekte kommentiert.

Patientenpopulation der Studie

Der pU erklärt in Modul 4 mehrfach, dass Patienten mit lebens-, funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen aus der Studie V00400SB 201 ausgeschlossen waren. Dies war den Informationen zu der Studie in Modul 4 teilweise aber nicht direkt zu entnehmen.

Im Studienprotokoll wurde die Studienpopulation in Bezug auf die Ausprägung der Erkrankung anhand der folgenden Kriterien charakterisiert:

- Patienten mit einem proliferativen infantilen Zielhämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf.
- Zielhämangiom jeglicher Lokalisation mit Ausnahme des Windelbereichs mit einem Durchmesser von mindestens 1,5 cm.
- Ausgeschlossen von der Teilnahme waren Kinder mit lebens- oder funktionsbedrohenden Hämangiomen sowie ulzerierten Hämangiomen, die Schmerzen verursachen und auf einfache Wundpflegemaßnahmen nicht ansprechen.

Somit konnte die Population der Studie V00400SB 201 maximal eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets von Propranolol abdecken, und zwar infantile Hämangiome, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht.

Hinsichtlich der Charakterisierung des Zielhämangioms waren in den Studienunterlagen Informationen zur Lokalisation, zum morphologischen Typ sowie zum Vorhandensein einer oberflächlichen und tiefen Komponente verfügbar. Der pU präsentierte in Modul 4 ausschließlich Angaben zur Lokalisation, auf deren Grundlage eine umfassende Charakterisierung und Einschätzung der Ausprägung der Krankheit unmöglich war. Die notwendigen Angaben wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzt (siehe Tabelle 6). In der Gesamtschau wurde aus den Angaben abgeleitet, dass die in der Studie untersuchten Kinder aufgrund der Lage und Charakterisierung des Zielhämangioms der Teilpopulation des Anwendungsgebiets von Propranolol zuzuordnen waren, bei der die Gefahr von Narben oder Entstellung besteht. Die weiteren Teilpopulationen des

Anwendungsgebiets wurden in der Studie nicht untersucht. Diese Einschätzung ließ sich ebenfalls durch Überprüfung der Zulassungsunterlagen [5,6] bestätigen.

Eignung des Placeboarms als das abwartende Vorgehen

Der pU wies in Abschnitt 4.3.1.1.2 (Modul 4) darauf hin, dass die im Placeboarm behandelten Kinder einer engmaschigen ärztlichen Kontrolle und Beobachtung des Krankheitsverlaufs zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen und zur Einleitung von notwendigen Therapieregimen unterlagen. Die Behandlung im Placeboarm kann somit aus Sicht des pU dem abwartenden Vorgehen gleichgesetzt werden.

Laut den Angaben im Studienprotokoll waren in der Studie (sowohl während der Behandlungsphase als auch während der Nachbeobachtung) jegliche medikamentösen und nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Behandlung des infantilen Hämangioms in beiden Studienarmen verboten. Dabei waren folgende Maßnahmen zur Beobachtung der Patienten vorgesehen (siehe Tabelle 5):

- Regelmäßige, engmaschige körperliche Untersuchungen sowie speziell die Untersuchung und Begutachtung des Hämangioms, u. a. auf Komplikationen.
- Sofern dies als medizinisch notwendig gesehen wurde, bestand die Möglichkeit zum Abbruch der Studienbehandlung und der Einleitung notwendiger Therapiemaßnahmen.
- Die Eltern beziehungsweise Erziehungsberechtigte wurden dazu angehalten, ihre Kinder ebenfalls zu beobachten, und mussten bereit sein, im Notfall erreichbar zu sein.

Die beschriebenen Studienvorgaben wurden insgesamt als ausreichende Maßnahmen im Rahmen des abwartenden Vorgehens eingeschätzt, da engmaschige Kontrollen zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen vorgesehen waren und die Einleitung von notwendigen Therapiemaßnahmen (nach Therapieabbruch) ermöglichten.

Das abwartende Vorgehen als geeignete Behandlung

Anhand der Angaben in den Studienunterlagen wurde darüber hinaus angenommen, dass das abwartende Vorgehen (mit Placebogabe) für die untersuchte Patientenpopulation eine geeignete Therapieoption im Sinne der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung war.

Wie oben beschrieben, waren Patienten mit lebens- oder funktionsbedrohenden sowie ulzerierten Hämangiomen, die Schmerzen verursachten und auf einfache Wundpflegemaßnahmen nicht ansprachen, aus der Studie ausgeschlossen. Zudem handelte es sich bei der untersuchten Population um die Kinder, die zuvor keine Behandlung des infantilen Hämangioms erhielten. Bei diesen Patienten ist zu vermuten, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in diese placebokontrollierte Studie eine sofortige Therapie aufgrund des anamnestischen und klinischen Eindrucks nicht zwangsläufig erforderlich war. Die Einverständniserklärung der Eltern beziehungsweise der Erziehungsberechtigten wurde in

diesem Zusammenhang dahingehend interpretiert, dass sie mit dem möglichen Abwarten unter engmaschiger Kontrolle einverstanden waren.

Gleichzeitig deuteten die Angaben aus den Studienunterlagen nicht darauf hin, dass nach dem Abschluss beziehungsweise dem Abbruch der Studienbehandlung ein breites Spektrum an therapeutischen Maßnahmen in Anspruch genommen wurde. So erhielten nach der letzten Gabe der Studienmedikation etwa 45,5 % der Patienten der ITT-Population, die dem Placeboarm zugewiesen wurden, eine Behandlung mit Beta-Blockern. Im Propranololarm lag der entsprechende Anteil bei 9,9 %. Dabei handelte es sich laut den Zulassungsunterlagen [6] zumindest bei Patienten, die ihre Therapie frühzeitig abgebrochen haben (14 Patienten bis Woche 24), stets um Propranolol. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden bekamen 3 % der Patienten der ITT-Population – dies waren ausschließlich Patienten aus dem Propranololarm. Nichtmedikamentöse Therapieoptionen erhielten keine Patienten, für die Informationen vorlagen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1, warum sich die Ergebnisse der Studie V00400SB 201 gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Er begründet dies damit, dass von 156 behandelten Patienten in den betrachteten Studienarmen 107 (68,5 %) Patienten in Westeuropa und den USA behandelt wurden und 118 Patienten (76 %) kaukasischer Herkunft waren.

Die Angaben des pU sind zwar nachvollziehbar, der pU legt allerdings keine konkreten Daten vor, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse untermauern.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU macht in Modul 4 Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die folgenden aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte: vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24, Zeit bis zur vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms, Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms, Änderung des maximalen Durchmessers, der Flächenausdehnung und der Farbe des Hämangioms, Frühzeitiger Therapieabbruch, Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung, Mortalität und unerwünschte Ereignisse. Darüber hinaus macht der pU Angaben zum Verzerrungspotenzial des Endpunktes Therapieadhärenz, den er ergänzend zu der Darstellung der Therapieabbrüche betrachtet.

In die vorliegende Nutzenbewertung werden die Endpunkte Änderung des maximalen Durchmessers, der Flächenausdehnung und der Farbe des Hämangioms, Frühzeitiger Therapieabbruch, Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung sowie Therapieadhärenz nicht eingeschlossen. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials durch den pU wird daher nicht kommentiert. Gleiches gilt für die Gesamtrate der UE, da diese als nicht interpretierbar angesehen und lediglich deskriptiv dargestellt wird (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für die Endpunkte Gesamtrate der SUE, Gesamtrate der UE die zum Therapieabbruch führen, sowie UE von besonderem Interesse stellt der pU eine zusammenfassende Betrachtung des Verzerrungspotenzials dar. Seine Angaben sind dabei in verschiedenen Abschnitten des Dossiers inkonsistent. Die zusammenfassende Betrachtung begründet der pU damit, dass die Erhebung und die Berichterstattung dieser UE im Rahmen der Erhebung und Berichterstattung der Gesamtrate der UE erfolgten. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Das Verzerrungspotenzial muss gemäß der Dossievorlage für alle Endpunkte getrennt dargestellt werden.

Für die Endpunkte vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24, Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms, Gesamtmortalität und für die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen hat der pU das Verzerrungspotenzial mit niedrig angegeben. Diesen Bewertungen des pU wird nicht gefolgt.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 und UE sowie zu den zusätzlich eingeschlossenen Endpunkten vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms und Komplikationen des Zielhämangioms werden insgesamt als hoch verzerrt angesehen. Im Placeboarm haben deutlich mehr Patienten die Therapie frühzeitig abgebrochen als im Propranololarm (Placeboarm: 36 [65,5 %], davon 27 [49,1 %] vor Woche 5; Propranololarm: 14 [13,7 %]). Die Anzahl der Studienabbrecher zu Woche 24 betrug 23 von 55 Patienten im Placeboarm (41,8 %) und 8 von 102 Patienten im Propranololarm (7,8 %). Hieraus ergibt sich folgende Problematik.

Für die Endpunkte zur Rückbildung des Zielhämangioms wurden die Patienten nach Therapieabbruch als Patienten, bei denen die Therapie versagt hatte, eingestuft. Aufgrund des großen Unterschieds im Anteil der Patienten mit dieser Einstufung sind die Ergebnisse zu diesen Endpunkten hoch verzerrt.

Für die Endpunkte Komplikationen des Zielhämangioms und die UE entsteht eine Verzerrung, weil durch den unterschiedlichen Therapieabbruch in den beiden Studienarmen die Behandlungszeiten stark unterschiedlich sind. Die sich aus dem Therapieabbruch ergebende Behandlungszeit entsprach im Placeboarm im Median 47 Tagen, dem gegenüber waren die Patienten des Propranololarms im Median 168 Tage unter Behandlung. Die mediane Behandlungszeit im Placeboarm beträgt daher weniger als ein Drittel der

Behandlungszeit im Propranololarm. In der Folge sind auch die Beobachtungszeiten und damit die Zeiten, über die Ereignisse erhoben werden, stark unterschiedlich. Hieraus resultiert ein hohes Verzerrungspotenzial.

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtmortalität (Anzahl der bis zu Woche 96 verstorbenen Patienten) werden ebenfalls als hoch verzerrt angesehen. Grund hierfür war, dass an der Nachbeobachtung bis zu Woche 96 95 von 101 Patienten im Propranololarm (94 %) und nur 33 von 55 Patienten im Placeboarm (60 %) teilnahmen. Aufgrund der unterschiedlichen Teilnahmeraten in der Nachbeobachtung und insgesamt unklarer Beobachtungsdauer ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial. Dieser Endpunkt wird ausschließlich qualitativ interpretiert.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms werden als nicht interpretierbar angesehen. Gleiches gilt für den zusätzlich eingeschlossenen Endpunkt vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Endpunkte erfolgt an dieser Stelle nicht.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Generelle Anmerkung zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten

Der pU präsentiert im Dossier eine Reihe von Operationalisierungen / Auswertungen für die untersuchten Morbiditätsendpunkte, die die Rückbildung des Zielhämangioms abbilden. Darunter finden sich die folgenden Auswertungsarten:

- Inzidenz von Patienten mit einem Ereignis zusammen mit dem Relativen Risiko (RR) (für die Endpunkte vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 und vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24).
- Zeit bis zum Erstauftreten eines Ereignisses (Überlebenszeitanalysen) (für den Endpunkt Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms).

In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, zu bevorzugen. Hierbei kommen in erster Linie das über die Kaplan-Meier-Methode geschätzte RR und das mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzte Hazard Ratio infrage. Liegen solche Auswertungen nicht vor, wird auch das über naive Proportionen (d. h. ohne adäquate Berücksichtigung zensierter Daten) geschätzte RR verwendet. Hierbei dürfen jedoch die individuellen Beobachtungszeiten nicht zu stark variieren, und die mittleren

Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen dürfen sich nicht zu stark unterscheiden. Die Verwendung von Inzidenzdichten (d. h. die Anzahl von Patienten mit Ereignis dividiert durch die Summe der Beobachtungszeiten) kommt theoretisch nur bei exponentialverteilten Überlebenszeiten infrage. In der Praxis kann dies jedoch bei seltenen Ereignissen und kurzen Beobachtungszeiten häufig als geeignete Approximation angesehen werden. Berichtete Effektmaße, die mithilfe nicht adäquater Methoden geschätzt wurden, werden nicht verwendet. Hierzu gehört insbesondere das über naive Proportionen geschätzte RR, wenn sich die mittleren Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen zu deutlich unterscheiden. Die Auswahl der Effektmaße muss auf Grundlage der jeweiligen Fragestellung angemessen erfolgen.

Falls sich die mittleren Behandlungs- und damit auch Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden, wären für die Nutzenbewertung bevorzugt die Auswertungen der Zeit bis zum Erstauftreten eines Ereignisses heranzuziehen, für die ein HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell vorliegt. In der Studie V00400SB 201 betrug die mediane Behandlungszeit im Placeboarm weniger als ein Drittel der Behandlungszeit im Propranololarm. Aufgrund der damit einhergehenden starken informativen Zensurierung sind auch Überlebenszeitanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Zielhämangioms nicht valide und werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt.

Stattdessen wurden für die Bewertung des Endpunktes vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 (Beurteilung durch den Prüfarzt) eigene Sensitivitätsanalysen anhand der naiven Raten durchgeführt. Für den Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 wurden die Sensitivitätsanalysen des pU, ebenfalls anhand der naiven Raten, herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.3).

Für die Endpunkte zu den Komplikationen des Zielhämangioms und den Nebenwirkungen lagen nur relative Risiken anhand naiver Raten vor. Unter Berücksichtigung der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen wird daher nur eine qualitative Bewertung vorgenommen.

Berücksichtigter Auswertungszeitpunkt

In der Studie V00400SB 201 wurden alle relevanten Endpunkte bis Woche 96 erhoben. In die vorliegende Nutzenbewertung gingen allerdings für alle Endpunkte – bis auf die Gesamtmortalität – Auswertungen bis zu Woche 24 ein. Für die Ergebnisse zu Woche 96 kam zu der bereits beschriebenen Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern und in der Folge unterschiedlichen Beobachtungsdauern (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) zusätzlich hinzu, dass unterschiedliche Anteile an Patienten an der Nachbeobachtung teilgenommen haben (94 % im Propranololarm und 60 % im Placeboarm). Dabei erhielten 16 (48 %) der Patienten des Placeboarms nach dem Behandlungsabbruch einen Betablocker als weitere Therapie (mindestens 14 von denen Propranolol). Aufgrund der damit einhergehenden starken

Verzerrung waren die Ergebnisse zu Woche 96 für diese Endpunkte insgesamt nicht interpretierbar. Für die Endpunkte zum Schaden lag darüber hinaus keine Auswertung vor, die alle Ereignisse (ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zu Woche 96) umfasste.

Bei der Gesamtmortalität konnten die Daten zu Woche 96 herangezogen werden.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 erwähnt, wurden die Endpunkte und Analysen, die der pU in seinem Dossier heranzieht, hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung überprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird oder nicht.

Die Benennung der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte unterscheidet sich zum Teil von der Benennung des pU im Dossier. Die in Studie V00400SB 201 erhobenen Endpunkte wurden möglichst präzise benannt, um das zugrunde liegende Konzept transparent zu machen. Im Folgenden wird die vom pU gewählte Benennung der jeweiligen Endpunkte in der Klammer hinter der für die Nutzenbewertung gewählten Benennung aufgeführt.

Übergreifend ist darüber hinaus anzumerken, dass der pU im Dossier (Modul 4) Auswertungen zu Woche 24 aus dem 24-Wochen-Bericht herangezogen hat. Da leicht diskrepante Angaben, beispielsweise hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, in den Auswertungen zu Woche 24 zwischen den Studienberichten zu Woche 24 und zu Woche 96 beobachtet wurden, wurden in die vorliegende Nutzenbewertung primär Daten aus dem 96-Wochen-Bericht herangezogen. Dadurch sollte einem Informationsverlust von ggf. nachträglich ergänzten Ereignissen vorgebeugt werden.

Tabelle 16 stellt alle in der Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Endpunkte dar.

Tabelle 16: Darstellung aller in der Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Endpunkte

Endpunktkategorie Endpunkt ^a	Kommentar
▪ <i>Vom pU als patientenrelevant bezeichnete und in die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte</i>	
Mortalität	
Gesamtmortalität	Eingeschlossen, Ergebnisse sind allerdings aufgrund der unterschiedlichen Teilnahmeraten in der Nachbeobachtung und insgesamt unklarer Beobachtungsdauer nur qualitativ interpretierbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).
Morbidität	
Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhäangioms in Woche 24 (Behandlungserfolg, definiert als „Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Häangioms in Woche 24“)	Zentralisierte Auswertung durch 2 unabhängige Prüfer anhand von 2 Fotografien zu Therapiebeginn und zu Woche 24 Ausgewertet als Anteil der Patienten mit vollständiger / nahezu vollständiger Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhäangioms in Woche 24 (binärer Endpunkt) Eine nahezu vollständige Rückbildung des Häangioms lag vor, wenn leichte Formen der Teleangiektasie, Hautrötungen (Erythem), Verdickung oder Schwellung der Haut und / oder leichte Deformationen anatomischer Strukturen am betroffenen Areal vorzufinden waren. Lagen keine Befunde für Patienten unter Therapie vor, so wurden die Ergebnisse des jeweiligen Prüfarztes herangezogen (siehe unten). Angaben dazu, bei wie vielen Patienten dies geschah, werden im Dossier nicht gemacht. In die Nutzenbewertung wurden sowohl die Responderanalyse auf Basis der ITT-Population als auch Sensitivitätsanalysen des pU herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.3). Da die Auswertung anhand von Fotografien nur eine Beurteilung der Veränderung der sichtbaren (oberflächlichen) Komponente des infantilen Häangioms ermöglicht, wurde der Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung als vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhäangioms in Woche 24 benannt.
Zeit bis zur ersten anhaltenden vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhäangioms (Zeit bis zur vollständigen / nahezu vollständigen Rückbildung des Häangioms)	Eingeschlossen, jedoch keine verwertbaren Daten vorhanden Zentralisierte Auswertung durch 2 unabhängige Prüfer anhand von 2 Fotografien zu Therapiebeginn und Woche 24 Definiert als Zeit bis zum Besuch im Prüfbereich, an dem die vollständige / nahezu vollständige Rückbildung festgestellt wird, wenn diese auch bei allen darauffolgenden Besuchen bestätigt wird. Eine nahezu vollständige Rückbildung des Häangioms wurde wie bei dem Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhäangioms in Woche 24 operationalisiert. Der pU legt für diesen Endpunkt Überlebenszeitanalysen vor. In der Studie V00400SB 201 betrug die mediane Behandlungszeit im Placeboarm weniger als ein Drittel der Beobachtungszeit im Propranololarm. Aufgrund der damit einhergehenden starken informativen Zensurierung sind auch Überlebenszeitanalysen nicht valide und werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt (siehe Textabschnitt zu generellen Anmerkungen zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten). (Neben der zentralisierten Auswertung anhand von Fotografien wurde die Zeit bis zur ersten anhaltenden Rückbildung des Zielhäangioms auch durch den Prüfarzt mittels klinischer Untersuchung und ggf. durch Hinzunahme von Fotografien beurteilt. Diese Beurteilung wurde aus dem oben genannten Grund ebenfalls nicht in der vorliegenden Bewertung herangezogen.)

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Darstellung aller in der Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Endpunkte (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt ^a	Kommentar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie V00400SB 201 nicht erhoben.
Nebenwirkungen	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Eingeschlossen, Ergebnisse sind jedoch aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen lediglich quantitativ interpretierbar (siehe Textabschnitt zu generellen Anmerkungen zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten).
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Teilweise eingeschlossen; Ergebnisse sind aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen lediglich qualitativ interpretierbar (siehe Textabschnitt zu generellen Anmerkungen zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten). Der pU zieht in seiner Bewertung einzelne unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse heran. Diese sind Schlafstörung, Durchfall, Hypotonie, Hypoglykämie, Bronchospasmen, Bronchitis und Bradykardie. Die Auswahl trifft der pU auf Basis der Fachinformation und der bestehenden Erfahrungen mit Propranolol. Laut Angaben des pU wurden die Ergebnisse der UE von besonderem Interesse aus Tabelle 180 des Studienberichts zu Woche 24 entnommen. In dieser Tabelle werden UE dargestellt, deren Auftreten nach Beurteilung des Prüfarztes mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wird. Das Vorgehen des pU wurde für die Nutzenbewertung nicht übernommen. Die Einstufung der UE als arzneimittelbedingt wird als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen. Daher wurde zur Darstellung von UE die Auswertung aller UE herangezogen, unabhängig davon, ob sie arzneimittelbedingt waren oder nicht. Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte dabei, sofern sich auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen, und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Die in die Nutzenbewertung einbezogenen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse umfassen: ▪ Diarrhö (PT) ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) ▪ Bronchospasmus (Auswertung anhand der im Studienbericht vordefinierten Liste aus dem HLT-Term Bronchospasmus und Obstruktion und LLT-Terms Apnoe, Asthma, Asthma bronchial, bronchiale Hyperaktivität, Bronchitis asthmatisch, Bronchospasmus, Kurzatmigkeit, pfeifendes Atmen und pfeifendes Atem verschlechtert). In Modul 4 operationalisiert der pU Bronchospasmus als Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE nach MedDRA PT „Bronchospasmus“ im Rahmen der Studie bis zum Auswertungszeitpunkt gemeldet wurde. Diese Operationalisierung erscheint allerdings nicht ausreichend, um alle relevanten Ereignisse umfassend zu beschreiben. Die UE Hypotonie, Hypoglykämie und Bradykardie wurden im Gegensatz zum pU nicht eingeschlossen, da diese anhand der im Studienprotokoll festgelegten Grenzwerten erhoben wurden. Es blieb unklar, ob diese Ereignisse mit Symptomen verbunden waren.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Darstellung aller in der Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Endpunkte (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt ^a	Kommentar
▪ <i>Zusätzliche in die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte</i>	
Morbidität	
Vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24	Dieser Endpunkt wurde durch den Prüfarzt mittels klinischer Untersuchung und falls notwendig durch Hinzunahme von Fotografien erhoben. Ausgewertet als Anteil der Patienten mit vollständiger / nahezu vollständiger Rückbildung des Zielhämangioms in Woche 24 (binärer Endpunkt) Eine nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms lag vor, wenn leichte Formen der Teleangiektasie, Hautrötungen (Erythem), Verdickung oder Schwellung der Haut und / oder leichte Deformationen anatomischer Strukturen und / oder ein minimaler tastbarer Bestandteil am betroffenen Areal vorzufinden waren. Im Gegensatz zu der zentralisierten Auswertung, bei der die Rückbildung ausschließlich anhand von Fotografien erfasst wurde, wurde durch die Beurteilung des Prüfarztes zusätzlich die klinische (Tast-) Untersuchung ermöglicht. Damit konnte über diese Operationalisierung erfasst werden, ob ein tiefliegender Bestandteil des infantilen Hämangioms noch vorhanden war. Dieser kann durch Fotografien nicht erfasst werden. Vor dem Hintergrund, dass in Studie V00400SB 201 bei etwa 52 % der Patienten eindeutig ein tiefer Bestandteil vorhanden war und bei weiteren 17 % der Patienten das Vorhandensein eines tiefen Bestandteils möglich war (siehe Tabelle 6) wird die Beurteilung durch den Prüfarzt zusätzlich herangezogen. Sie wird grundsätzlich für geeigneter erachtet, die Rückbildung des Hämangioms zu erfassen. Zur Auswertung wurden die Responderanalyse auf Basis der ITT-Population als auch eigene Sensitivitätsanalysen herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.3). An einer anderen Stelle im Dossier (Abschnitt 4.3.1.2.1) begründet der pU seinen Verzicht auf die Darstellung dieses Endpunktes mit dem hohen Verzerrungspotenzial im Vergleich zur zentralisierten Auswertung. Dieses führt er auf fehlende einheitliche Kriterien zur Beurteilung zurück, die durch die zentralisierte Auswertung gewährleistet waren. Diese Argumentation des pU ist nicht stichhaltig. In der Studie V00400SB 201 waren sowohl Patienten (bzw. deren Erziehungsberechtigte) als auch Prüfarzte verblindet. Es finden sich keine Hinweise darauf, dass die Beurteilung durch den Prüfarzt im Vergleich zur zentralisierten Auswertung von Fotografien ein höheres Verzerrungspotenzial aufweist.
Vollständige Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms	Dieser Endpunkt wird für patientenrelevant erachtet, da nicht nur die Rückbildung des Zielhämangioms, sondern auch eine Rückbildung des Nicht-Zielhämangioms (im Gesicht / nicht im Gesicht) für Patienten relevant ist. Allerdings waren in den Studienunterlagen keine verwertbaren Daten vorhanden, da sich die Anzahl an Ereignissen nicht eindeutig im ITT-Prinzip aus den Angaben im Studienbericht ableiten ließ (siehe auch Abschnitt 2.4.3).

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Darstellung aller in der Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Endpunkte (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt ^a	Kommentar
Komplikationen des Zielhämangioms	Eingeschlossen, Ergebnisse sind jedoch aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen lediglich quantitativ interpretierbar (siehe Textabschnitt zu generellen Anmerkungen zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten). Der Endpunkt Komplikationen des Zielhämangioms wird als patientenrelevant eingestuft, da Komplikationen eine Ausprägung der Morbidität darstellen. Folgende Komplikationen wurden im Rahmen dieses Endpunktes mithilfe einer Skala zu verschiedenen Schweregraden erfasst: funktionelle kardiale Beeinträchtigung, Beeinträchtigung der Augen, Obstruktion der visuellen Achse, Obstruktion / Stenose der Atemwege, Ulzerationen und Blutungen. Aus den Unterlagen des pU waren keine Angaben zur Validität dieser Skala zu entnehmen. Jedoch wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung solche Komplikationen für patientenrelevant erachtet, die symptomatisch waren und / oder die Einleitung therapeutischer Maßnahmen erforderlich machten.
■ Vom pU als patientenrelevant bezeichnete und in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossene Endpunkte	
Morbidität	
Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms	Der Endpunkt wurde durch 2 unabhängige Prüfer zentralisiert anhand von Fotografien erhoben. Die Prüfer hatten anzugeben, ob das Hämangiom sich in einem besseren, unveränderten oder einem schlechteren Zustand befand als auf dem Foto, das als Vergleich diente. Die Prüfer wussten dabei nicht, welches Foto neuer oder älter war. Der Einschätzung des pU, dass dieser Endpunkt patientenrelevant sei, wird nicht gefolgt. Die Patientenrelevanz der in der Studie gewählten Operationalisierung des Endpunktes ist unklar, da nicht definiert wurde, anhand welcher Kriterien eine Verbesserung des Hämangioms festgestellt wurde. Es lässt sich daher nicht ausschließen, dass auch leichte Veränderungen des Hämangioms, die kein Therapieziel darstellen (z. B. ausschließlich Farbveränderungen oder geringe Größenveränderungen) als Verbesserung erfasst wurden. Solche Veränderungen haben einen unklaren patientenrelevanten Nutzen.
Änderung des maximalen Durchmessers des Hämangioms	Diese Endpunkte wurden einzeln nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, weil die Betrachtung dieser einzelnen Komponenten zwar auf eine Verbesserung hindeutet, nicht jedoch mit einer Rückbildung und Heilung gleichzusetzen ist. Für die vollständige Beurteilung des Behandlungserfolgs ist eine gemeinsame Betrachtung der Verbesserung aller Aspekte des Hämangioms notwendig, was bereits über andere Endpunkte (z. B. vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24) erfolgt.
Änderung der Flächenausdehnung des Hämangioms	
Änderung der Farbe des Hämangioms	
Frühzeitiger Therapieabbruch	Eine direkte Patientenrelevanz des Endpunktes frühzeitiger Therapieabbruch und seiner einzelnen Komponenten (mit Ausnahme des Therapieabbruchs wegen UE) ist nicht erkennbar, daher wird der Endpunkt, beziehungsweise einzelne Gründe, nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.
Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Behandlung ^b	Für die Nutzenbewertung relevant ist der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Darstellung aller in der Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Endpunkte (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt ^a	Kommentar
Therapieadhärenz	Dieser Endpunkt wurde vom pU ergänzend zur Darstellung der Therapieabbrüche vorgelegt, weil er seiner Ansicht nach zusätzliche Aussagen für die Betrachtung der Therapieabbrüche liefert. Eine direkte Patientenrelevanz des Endpunktes wurde vom pU nicht dargelegt und ist nicht erkennbar, daher wurde der Endpunkt nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.
Altersgerechte Entwicklung	Dieser Endpunkt wurde vom pU ergänzend zur Darstellung der unerwünschten Ereignisse vorgelegt, weil er seiner Ansicht nach zusätzliche Aussagen über die Wirkung von Propranolol bei Säuglingen und Kindern liefert. Die altersgerechte Entwicklung stellte der pU mithilfe folgender Parameter dar: Größe, Kopfumfang, Gewicht, Körperoberfläche sowie neurologische Entwicklung. Die altersgerechte Entwicklung ist grundsätzlich als patientenrelevant einzustufen. Jedoch liegen ausschließlich Auswertungen zu einzelnen Komponenten vor. Die neurologische Entwicklung wurde in Studie V00400SB 201 außerdem nicht standardisiert erhoben. Die Analysen zu den einzelnen Komponenten ermöglichen keine Aussage zu einer altersgerechten Entwicklung und werden daher nicht weiter betrachtet.
Nebenwirkungen	
Gesamtrate UE	Die Gesamtrate der UE wurde nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.
a: In den Klammern ist jeweils die vom pU gewählte Benennung aufgeführt. b: Unwirksamkeit der Behandlung; Unverträglichkeit der Behandlung; Sicherheitsgründe, die nach Beurteilung des Prüfarztes nicht mit der protokollierten Therapie assoziiert sind; Entscheidung der Eltern ggf.: gegebenenfalls; HLT: MedDRA Begriffe hoher Ebene (High Level Term); ITT: intention to treat; LLT: MedDRA Begriffe niedrigster Ebene (Low Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); UE: unerwünschtes Ereignis	

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt Subgruppenmerkmale in Abschnitt 4.3.1.3.4 (Modul 4) dar. Er legt jedoch nur für den Endpunkt vollständige / nahezu vollständige Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 Analysen vor. Aufgrund der Verzerrung infolge des großen Unterschieds zwischen den Studienarmen im Anteil der Patienten, die infolge des frühzeitigen Therapieabbruchs als Patienten, bei denen die Therapie versagt hat, gewertet wurden, kann es jedoch zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommen. Alleine durch diese Verzerrung können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren. Ergebnisse der Interaktionstests wären daher als nicht interpretierbar angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt worden. Die vom pU im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen sind insgesamt nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Propranolol herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Propranolol herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU hat im Dossier zur Beantwortung seiner Fragestellung zusätzlich zu der Studie V00400SB 201 weitere Untersuchungen herangezogen. Nach eigenen Angaben in Abschnitt 4.2.2.3 (Modul 4) wählt der pU dieses Vorgehen, um Studien mit Kindern mit lebensbeziehungsweise funktionsbedrohenden oder ulzerierten Hämangiomen gezielt einzuschließen. Die Kinder mit lebens- oder funktionsbedrohenden sowie ulzerierten Hämangiomen, die Schmerzen verursachen und nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen ansprechen, seien nach Vorgabe der EMA aus ethischen Gründen von der Teilnahme an der placebokontrollierten Studie V00400SB 201 des pU ausgeschlossen worden.

Um geeignete weitere Untersuchungen zu identifizieren, erweitert der pU seine Einschlusskriterien in den Abschnitten 4.2.2.3 und 4.2.2.4 des Dossiers hinsichtlich des Alters der untersuchten Patientenpopulation, der Intervention (Dosierung und Behandlungsdauer), der Vergleichstherapie und des Studientyps. Er beschränkt seine Suche ausschließlich auf Evidenz bei Kindern mit lebens- oder funktionsbedrohenden sowie ulzerierten Hämangiomen. Als Vergleichstherapie wählt der pU die patientenindividuell ausgerichtete Behandlung, schließt aber Studien mit Kindern, die keine systemische Therapie benötigen, aus. Er schließt damit möglicherweise solche Studien aus, die Propranolol z. B. im Vergleich zu nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen betrachten. Die Studienselektion aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche und der Recherche in Studienregistern beschränkt der pU auf RCT, zusätzlich wählt er aus seiner Studienliste auch andere Studientypen aus (eine einarmige Studie und Daten aus dem CUP). Der pU begründet nicht, warum er nicht-randomisierte Studien nicht ebenfalls systematisch identifiziert. Die Vollständigkeit des Studienpools der weiteren Untersuchungen ist aufgrund dieses Vorgehens unklar (siehe unten).

Aus dieser Informationsbeschaffung zieht der pU anhand der Ergebnisse seiner bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern 2 RCT heran (Hogeling 2011 [16] und Malik 2013 [17]). Darüber hinaus legt der pU 2 einarmige Studien beziehungsweise Programme (Studie V00400SB 102 [18] und CUP [19]) vor, die aus seiner Studienliste stammen.

Im Dossier beschreibt der pU sein Vorgehen zur Verwendung weiterer Untersuchungen insgesamt auf unterschiedliche Weisen.

Der pU erklärt in Abschnitt 4.2.2.3 des Dossiers, dass ausgehend von der vorhandenen Evidenz (Studie V00400SB 201) eine Erhöhung der Aussagekraft der Ergebnisse und deren Übertragbarkeit auf anderen Patientengruppen durch die Darstellung weiterer Unterlagen sinnvoll seien.

In Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3 beschreibt er, dass die Ergebnisse der Studienpopulation der Studie V00400SB 201 auf die gesamte Population im Anwendungsgebiet extrapolierbar, beziehungsweise übertragbar seien. Für die aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte stellt der pU Ergebnisse des CUP, seiner einarmigen Studie V00400SB 102 und der 2 RCT jeweils getrennt dar und argumentiert zu deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Er schließt zusammenfassend aus den Ergebnissen der weiteren Untersuchungen, dass diese den Ergebnissen der Studie V00400SB 201 z. B. hinsichtlich der Heilungsrate entsprechen oder (für die unerwünschten Ereignisse) ähnlich seien.

Abschließend zieht der pU in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers seine weiteren Untersuchungen zur Ableitung des Zusatznutzens heran, indem er postuliert, dass sich der Nachweis des Zusatznutzens von Propranolol aus den Aussagen seiner vorgelegten Unterlagen (Studie V00400SB 201 und weiteren Untersuchungen) zusammensetze. Insgesamt bleibt aber unklar, wie der pU aus der vorgelegten Evidenz bei den Patienten mit höherem Schweregrad (lebens- oder funktionsbedrohendes Hämangiom und ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und / oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht) den Zusatznutzen von Propranolol ableitet.

Dem Vorgehen des pU bei der Vorlage weiterer Untersuchungen wird nicht gefolgt. Die weiteren Untersuchungen des pU sind zur Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Auch die Argumentation zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse kann nicht nachvollzogen werden. Die Gründe werden nachfolgend erläutert.

Studiensuche und Studienselektion

Das Vorgehen des pU zur Studienauswahl ist nicht angemessen. Die Vollständigkeit des resultierenden Studienpools des pU ist sowohl im Hinblick auf nicht vergleichende Studien als auch hinsichtlich der RCT unklar.

Zum einen erfolgte keine systematische Recherche bzw. Studienselektion nach nicht vergleichenden Studien. Es bleibt unklar, aus welchem Grund der pU keine Recherche bzw. Studienselektion nach nicht kontrollierten Studien durchgeführt hat, obwohl er solche Untersuchungen, die aus seiner Studienliste stammen, einschließt.

Darüber hinaus gab der pU an, seine einarmige Studie V00400SB 301, die er in seiner Studienliste aufführt, nicht für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Dies begründet der pU damit, dass es sich um eine Extensionsstudie mit Patienten handeln würde, die bereits an den Studien V00400SB 201 und V00400SB 102 teilgenommen haben. Daher würde diese Studie keine zusätzlichen Informationen liefern. Der Ausschluss und die Relevanz dieser Studie können jedoch nicht nachvollzogen werden, da der pU zu dieser Studie keinerlei Informationen liefert.

Zum anderen erscheint der RCT-Pool des pU ebenfalls unvollständig. Um die Plausibilität des angegebenen Studienpools zu überprüfen, erfolgte auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, des Abstracts und der Vollpublikation, ein Abgleich der Ausschlussgründe für die vom pU ausgeschlossenen Studien. Dabei wurden 2 zusätzliche Studien identifiziert [20,21]. Die Studie Bauman 2014 [20] entsprach laut pU zwar seinen Einschlusskriterien, wurde jedoch ausgeschlossen, da die Ergebnisse der relevanten Endpunkte hoch verzerrt und zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels überschätzt seien. Dieser Begründung wird nicht gefolgt. Eine mögliche Verzerrung von Ergebnissen soll nicht von vornherein zum Ausschluss einer Studie führen. Für die Studie Léauté-Labrèze 2013 [21] ist unklar, ob Patienten mit ulzerierten Hämangiomen untersucht wurden, daher kann sie nicht sicher ausgeschlossen werden.

Studiencharakteristika

Die ausführliche Charakterisierung der Studien, der Studienpopulationen und der verwendeten Interventionen ist Tabelle 24 bis Tabelle 26 in Anhang C zu entnehmen. Dabei sind sowohl die vom pU eingeschlossenen Studien als auch 2 zusätzlich identifizierte RCT ergänzend dargestellt.

Der Studienpool des pU zu den weiteren Untersuchungen setzt sich aus den Studien zusammen, in denen Propranolol weitestgehend nicht zulassungskonform angewendet wurde:

- In 3 von 4 vom pU herangezogenen Studien (CUP, Malik 2013 und Hogeling 2011) wurde eine Patientenpopulation untersucht, die hinsichtlich des Alters von der Zulassung von Propranolol abweicht.
- Die Anwendung von Propranolol in den Studien CUP, Bauman 2014 und Hogeling 2011 stimmt hinsichtlich der Dosierung und Titrationsvorgaben ebenfalls nicht mit der Zulassung überein.
- In allen Studien des pU mit Ausnahme der Studie Hogeling 2011 bestanden darüber hinaus Abweichungen in der Behandlungsdauer mit Propranolol.

Für die Patientenpopulation der Studie V00400SB 102 und Hogeling 2011 sind keine Angaben vorhanden, bei wie vielen Patienten das Hämangiom einen höheren (funktionsbedrohenden) Schweregrad aufwies. Es ist damit unklar, ob diese Studien überhaupt für die Fragestellung des pU relevant sind. Auch in der Studie Malik 2013 ist der

Anteil von Patienten mit einem Hämangiom höheren Schweregrads gering (funktionsbedrohend: 1 Patient [3 %], Ulzerationen: 4 Patienten [13 %]).

Zusätzlich unterschieden sich alle Studien hinsichtlich der verwendeten Vergleichstherapie. In der Studie V00400SB 102 und im CUP wurde kein Komparator verwendet, während die Studie Malik 2013 Propranolol mit Prednisolon und die Studie Hogeling 2011 Propranolol mit Placebo verglich. Der pU beschreibt nicht, wie dieser Studienpool seine Fragestellung beantworten soll. Hinsichtlich der Studien V00400SB 102 und CUP kommt zusätzlich hinzu, dass dies einarmige Studien (beziehungsweise Programme) waren. Mit einarmigen Studien sind Aussagen zum Zusatznutzen allenfalls dann möglich, wenn sich in Vergleichen mit Ergebnissen aus anderen Studien dramatische Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zeigen [9]. Ungeachtet dessen, dass diese Studien geeignet sein müssen, Informationen in Bezug auf die Fragestellung der Nutzenbewertung zu liefern (was aufgrund der Abweichungen vom Zulassungsstatus im vorliegenden Fall nicht gegeben ist), sind auch hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig, um eine Abschätzung der Effektgröße zu erlauben. Der pU strebt jedoch keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Insgesamt kann der pU über seine Studien keine adäquaten wissenschaftlichen Belege dafür vorlegen, dass die Therapie-Effekte für die relevanten Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Patienten der Studie V00400SB 201 auf Patienten mit infantilen Hämangiomen höheren Schweregrades übertragen werden können. Als „übertragbar“ sind die Ergebnisse von Studien dann anzusehen, wenn hinreichend sicher und plausibel nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal (hier Schweregrad der Erkrankung) beeinflusst werden [9]. Einen solchen Nachweis erbringt der pU nicht.

Zusammenfassung

Anhand der vom pU vorgelegten Evidenz aus weiteren Untersuchungen bleibt die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie V00400SB 201 auf die gesamte Zulassungspopulation unklar. Der pU postuliert, dass die Ergebnisse übertragbar sind, begründet dies aber nicht ausreichend. Ebenfalls bleibt unklar, wie der pU aus der gesamten Evidenz bei den Patienten mit höherem Schweregrad (lebens- oder funktionsbedrohendes Hämangiom und ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und / oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht) den Zusatznutzen von Propranolol ableitet.

Die weiteren Untersuchungen des pU werden nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ausschließlich die Studie V00400SB 201 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise an, dass sich der Nachweis des Zusatznutzens aus der Studie V00400SB 201 sowie aus seinen als weitere Untersuchungen vorgelegten Unterlagen, Studie V00400SB 102, CUP und 2 RCT aus der systematischen Literaturrecherche, zusammensetzt.

Der pU beschreibt die Studie V00400SB 201 als Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher Evidenz. Bei der Endpunkterhebung sind aus Sicht des pU adäquate Maßnahmen getroffen worden, um das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene niedrig zu halten. Die zusätzlich vorgelegten Unterlagen seien zum Teil von geringerer Evidenz, da die nicht kontrollierten Studien potenziell als hoch verzerrt einzustufen seien. Dennoch erlaubten diese weiteren Unterlagen die Extrapolation der in Studie V00400SB 201 erhobenen Daten auf eine breitere Patientenpopulation. Konkrete Angaben zur Wahrscheinlichkeit (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) macht der pU in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers nicht.

Der Einschätzung des pU wird nur teilweise gefolgt. In der Nutzenbewertung wurde die Studie V00400SB 201 auf Studienebene ebenfalls als niedrig verzerrt eingestuft, sodass auf Basis dieser Studie maximal die Ableitung eines Hinweises für einen Zusatznutzen möglich ist. Die Einschätzung des pU zum Verzerrungspotenzial der von ihm vorgelegten Endpunkte weicht jedoch von derjenigen der Nutzenbewertung ab. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist den Abschnitten 2.3.2, 2.4.2 und 2.7.2.4.2 zu entnehmen.

Die Angaben des pU zu den zusätzlich vorgelegten Unterlagen (weitere Untersuchungen) werden an dieser Stelle nicht kommentiert, da diese zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf, ab. Damit beansprucht er einen

Zusatznutzen gegenüber der patientenindividuell ausgerichteten Behandlung für die gesamte Zielpopulation von Propranolol.

Er begründet diese Einschätzung damit, dass sich „eine statistisch signifikante Überlegenheit mit einem relativen Risiko von über 16“ im Endpunkt Behandlungserfolg, definiert als vollständige / nahezu vollständige Rückbildung (der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms) in Woche 24 zeige. Dieser Heilungseffekt korrespondiere mit statistisch signifikant selteneren frühzeitigen Therapieabbrüchen sowie statistisch signifikant selteneren frühzeitigen Abbrüchen der Behandlung wegen Unwirksamkeit der Behandlung. Die unter Propranololgabe auftretenden unerwünschten Ereignisse stuft er insgesamt als therapeutisch beherrschbar, reversibel beim Absetzen der Behandlung und im Vergleich zum Therapieeffekt von Propranolol von untergeordneter Bedeutung ein. Diese Einschätzung des pU beruht auf der Studie V00400SB 201.

Der pU fügt in diesem Abschnitt darüber hinaus an, dass sich die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Propranolol und dessen Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Patienten mit einem infantilen Hämangiom eines hohen Schweregrades extrapolieren ließen.

Daneben erläutert der pU in Abschnitt 4.4.2.2 (Modul 4), dass die Heilung eines infantilen Hämangioms, das einer systemischen Therapie bedarf, eine konkrete Gefahrenabwehr darstelle, da eine mögliche funktionsbedrohende oder ulzerierte Entwicklung des Hämangioms proaktiv vermieden werde.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU (hauptsächlich Abschnitte 2.7.2.3.2, 2.7.2.4.3, 2.7.2.7).

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde ausschließlich die Studie V00400SB 201 herangezogen. Zudem wurden unter anderem die Endpunkte Zeit bis zum Rückbildungsbeginn des Hämangioms, Änderung des maximalen Durchmessers / der Flächenausdehnung / der Farbe des Hämangioms, frühzeitiger Therapieabbruch sowie frühzeitiger Abbruch der Behandlung wegen Unwirksamkeit der Behandlung nicht als patientenrelevante Endpunkte betrachtet und daher nicht berücksichtigt. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen sowie Ergebnisse zu den Komplikationen des Zielhämangioms konnten nur qualitativ interpretiert werden, da die Behandlungszeiten beziehungsweise die Beobachtungszeiten in den beiden relevanten Studienarmen bedeutsam unterschiedlich waren. Des Weiteren wurde nur ein Teil der vom pU als UE von besonderem Interesse herangezogenen UE für die Bewertung herangezogen.

Die weiteren Untersuchungen, die der pU vorgelegt hat, waren für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.7.2.7). Die Angaben des pU zur Extrapolation der Ergebnisse der Studie V00400SB 201 auf Patienten mit einem Hämangiom eines hohen Schweregrades werden daher nicht weiter kommentiert.

Anhand der Ergebnisse zum Endpunkt vollständige / nahezu vollständigen Rückbildung der sichtbaren Komponente des Zielhämangioms in Woche 24 in der Studie V00400SB 201 konnte ein Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Ausmaß (erheblich) weicht dabei allerdings in der Gesamtschau nicht von der Einschätzung des Zusatznutzens durch den pU ab.

Abweichungen von der Einschätzung des pU ergeben sich jedoch (aufgrund des Einschlusses ausschließlich der Studie V00400SB 201, die Propranolol mit dem abwartenden Vorgehen bei einem Teil der zugelassenen Population verglich) hinsichtlich der Patientengruppe, für die ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Statt für Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf – ohne nähere Spezifizierung – wird ein Zusatznutzen ausschließlich für Patienten mit einem proliferativen infantilen Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht (und bei denen das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt) abgeleitet.

Die Ausführungen des pU zur Heilung als Gefahrenabwehr in Abschnitt 4.4.2.2 (Modul 4) werden an dieser Stelle nicht weiter kommentiert, da der pU diese nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen hat.

Die detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Propranolol ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Propranolol eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.

Der pU legt in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3 als weitere Untersuchungen 2 RCT (RCT Hogeling 2011 [16] und Malik 2013 [17]) sowie 2 einarmige Studien beziehungsweise Programme mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CUP [19] und Studie V00400SB 102 [18]) vor.

In Abschnitt 4.5 (Modul 4) begründet der pU die Vorlage weiterer Untersuchungen u. a. mit Vorgaben der Zulassungsbehörden EMA und Food and Drug Administration (FDA) im Rahmen der wissenschaftlichen Beratung (Scientific Advice) zur Vorbereitung des klinischen

Entwicklungsprogramms von Propranolol. Eine ursprünglich geplante Studie, die neben Propranololarmen sowohl einen Placeboarm als auch einen Prednisolonarm enthielt, wurde von den Zulassungsbehörden abgelehnt, weil aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsbedürfnisse von Patienten, für die Placebo beziehungsweise Prednisolon infrage komme, diese nicht in derselben Studie behandelt werden könnten. Die Evidenz aus weiteren Untersuchungen wurde laut pU im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA und die FDA akzeptiert. Die vorgelegten Daten waren nach Angabe des pU dazu geeignet, die Ergebnisse von der Zulassungsstudie V00400SB 201 auf Patienten mit schwereren Hämangiomen zu extrapolieren.

Die Ausführung des pU, dass die weiteren Untersuchungen im Zulassungsverfahren für die Abwägung des Nutzens und Risikos von Propranolol akzeptiert wurden, impliziert nicht zwangsläufig, dass diese Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Propranolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sein muss. Wie in Abschnitt 2.7.2.7 erläutert, sind die weiteren Untersuchungen für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ungeeignet.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU legt dar, dass aus seiner Sicht die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Propranolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogenen Endpunkte patientenrelevante Endpunkte darstellen. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt nachvollziehbar die Erkrankung. Er gibt korrekt an, dass die Therapie mit Propranolol laut Fach- und Gebrauchsinformation (FuG) zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt ist:

- 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 [3].

Die Therapie kann bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen werden.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Für die oben genannte Zielpopulation stehe aus Sicht des pU derzeit kein systemisches Arzneimittel zur Verfügung, welches umfassend für proliferative infantile Hämangiome zugelassen ist.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU ermittelt die GKV-Zielpopulation auf Basis der Anzahl der Neugeborenen im Jahr 2012 ($n = 673\,544$) [22]. Er diskutiert unterschiedliche Angaben zur Prävalenz proliferativer infantiler Hämangiome bei Kindern im Alter zwischen 5 Wochen und 5 Monaten in der Literatur [23-26]. Aus den Angaben hält der pU 10 % als Obergrenze für plausibel. Aufgrund der heterogenen Datenlage beauftragte der pU zusätzlich eine Analyse der Daten einer nicht näher beschriebenen gesetzlichen Krankenkasse. Zur Erhebung der Prävalenz wurden alle Versicherten identifiziert, die noch nicht das 1. Lebensjahr vollendet haben und eine gesicherte ambulante oder stationäre Hämangiom-Diagnose (ICD-10 D18.01, D18.05 oder D18.08) erhalten haben. Die Anzahl der Kinder unter einem Jahr in der untersuchten Krankenkasse lag in den Jahren 2007 bis 2011 zwischen 10 305 bis 14 032; die Anzahl der Kinder, die eine Hämangiom-Diagnose bekamen zwischen 277 bis 383. Es ergibt sich eine durchschnittliche Prävalenz von 2,6 %, die der pU als Untergrenze verwendet. In einem weiteren Schritt identifiziert der pU die behandlungsbedürftigen proliferativen infantilen Hämangiome ebenfalls über Literaturangaben und eine Routinedatenanalyse. Für die Inzidenz behandlungsbedürftiger proliferativer infantiler Hämangiome entnimmt der pU der Literatur zusammenfassend eine Spanne von 10 % bis 12 % aller Hämangiome [11,27,28]. In der

Routinedatenanalyse wurden die Patienten als behandlungsbedürftig gezählt, die neben der Diagnose mindestens eine der folgenden Therapien erhalten haben: Laser-Therapie, Kryotherapie, Operation oder eine medikamentöse Therapie (Kortikosteroide, Propranolol, Zytostatika, Interferon alfa). Die Anzahl der Kinder mit einer Hämangiom-Diagnose, die eine der aufgeführten Therapieoptionen erhalten haben, lag 2007 bis 2011 zwischen 16 bis 41 Kindern. Damit ergibt sich eine durchschnittliche Inzidenz von 11 % unter den Kindern mit Hämangiomen. Der pU geht insgesamt von einer Spanne von 11 bis 12 % aus. Im letzten Schritt geht der pU davon aus, dass 86,7 % der Gesamtbevölkerung GKV-versichert ist.

Die GKV-Zielpopulation umfasst demnach 1670 bis 7008 Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Zielpopulation ist grundsätzlich nachvollziehbar. Jedoch erscheint bei der Bestimmung der Prävalenz mittels der Routinedatenerhebung eine ausschließliche Berücksichtigung der oben aufgeführten ICD-Schlüssel nicht ausreichend zur Abbildung der Krankheit Hämangiom. Es ist nicht nachvollziehbar, warum die ICD-10 Codes D18.00, D18.02, D18.03 und D18.04 zur Ermittlung der Patienten mit Hämangiom nicht berücksichtigt wurden. Streng genommen sind unter dem Begriff einer systemischen Therapie nur Behandlungsformen des gesamten Organismus zur Bekämpfung einer Erkrankung zu verstehen; daher müsste diese Bedingung bei der Ermittlung der behandlungsbedürftigen proliferativen infantilen Hämangiome berücksichtigt werden. Hierunter fallen medikamentöse Therapieoptionen, wobei der pU aber auch Wirkstoffe einbezieht, die nicht für Hämangiome zugelassen sind. Somit sind die Angaben (Prävalenz und Behandlungsbedürftigkeit) mit Unsicherheit behaftet. Ob die behandlungsbedürftigen Hämangiome die in der FuG bestimmten Hämangiome, die für die Behandlung mit Propranolol infrage kommen, umfassen, bleibt unklar. Die Fachinformation bietet bei der Interpretation der notwendigen Bedingung für Behandlung von Propranolol einen gewissen Spielraum. Wenn man davon ausgeht, dass bei der GKV-Zielpopulation eine systemische Therapie erforderlich sein muss und nur bestimmte Hämangiome zur Behandlung infrage kommen, ist tendenziell von einer Überschätzung der vom pU genannten Zielpopulation auszugehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU erwartet keine wesentliche Veränderung der Größe der GKV-Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen. Der pU definiert die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen analog zu der Zielpopulation. Daher ist die Anzahl laut pU identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. In der Nutzenbewertung identifiziert das Institut Teilpopulationen – Patienten mit lebens- oder funktionsbedrohendem Hämangiom, mit ulzeriertem Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/ oder nicht auf einfache

Wundpflegemaßnahmen anspricht und mit Hämangiomen, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht – mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens (siehe Abschnitt 2.5). Für diese Teilpopulationen liegen keine aussagekräftigen Angaben im Dossier vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle ausgerichtete Behandlung. Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten. Der pU operationalisiert dies, indem er die Therapieoptionen abwartendes Vorgehen, medikamentöse Therapie (Dexamethason, Interferon alfa, Vincristin und Cyclophosphamid) sowie die nicht-medikamentösen Verfahren (Laser-, Kryo- und operative Therapie) betrachtet.

Da die aufgeführten medikamentösen Verfahren nicht für die Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome zugelassen sind, werden sie in der folgenden Bewertung nicht berücksichtigt. Es fehlen die Kostenangaben für Prednisolon und Prednison, die für die Behandlung von Hämangiomen zugelassen sind.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer bei Propranolol ist gemäß Fachinformation nachvollziehbar und plausibel [3].

Aufgrund einer Befragung verschiedener Experten geht der pU von 4 bis 5 Laser-Therapie-Anwendungen im Abstand von 14 Tagen aus.

Ebenfalls über eine Expertenbefragung ermittelt der pU die Behandlungsdauer von Kryo-Therapie. Hier geht er von 3 bis 4 Behandlungen im Abstand von je 14 Tagen aus.

Ein operatives Verfahren ist im Allgemeinen nur einmal notwendig.

Das abwartende Vorgehen umfasst ein Behandlungsjahr.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch sind plausibel. Propranolol wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht. Der pU rechnet beispielhaft mit Werten wie 4,5 kg und 7,2 kg. Aufgrund des Behandlungszeitraums von 6 Monaten ist Verwurf zu berücksichtigen, was der pU vernachlässigt hat.

3.2.3 Kosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sind plausibel.

Der pU gibt an, dass beim abwartenden Vorgehen durch die Behandlung in der Ambulanz eine Ambulanzpauschale anfällt. Er berechnet den Mittelwert aus 4 Ambulanzpauschalen für das Jahr 2006 und geht von 87,51 € pro Patient pro Quartal aus.

Die Kosten von Kryo- und Laser-Therapie sind nachvollziehbar und plausibel.

Die Kosten für die operative Therapie ermittelt der pU mittels des Webgrouper der Universität Münster. Er macht Annahmen zu Geschlecht, Alter, Verweildauer und Gewicht und verwendet die Hauptdiagnose ICD-10 D18.01 (Hämangiom: Haut und Unterhaut) sowie die OPS 5-894.14 (Lokale Exzision von erkranktem Gewebe an Haut und Unterhaut: Exzision, lokal, mit primärem Wundverschluss: Sonstige Teil Kopf). Bei einem Basisfallwert von 3156,82 € und einer Bewertungsrelation der DRG J11C von 0,619 ergeben sich Kosten von 1954,07 € für die GKV.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Propranolol gibt der pU an, dass die Therapie unter stationären Bedingungen aufgrund der kardiologischen Abklärung eingeleitet werden muss. Laut Fachinformation ist dies aber nicht zwingend ableitbar und damit nicht als zusätzliche GKV-Leistung anzusetzen [3]. Der pU gibt nachvollziehbar an, dass bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie regelhaft keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für das zu bewertende Arzneimittel in der Größenordnung plausibel. Ebenso sind die angegebenen Jahrestherapiekosten für Laser-, Kryo- und operative Therapie nachvollziehbar und plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sich die ermittelte Zielpopulation im Versorgungsalltag um 13,7 % reduziert aufgrund der in der Zulassungsstudie ermittelten Abbruchrate.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Zielpopulation ist nachvollziehbar. Die mittels Routinedatenanalyse ermittelte Prävalenz sowie der Anteil der Kinder mit behandlungsbedürftigem Hämangiom sind aufgrund der Einschlusskriterien mit Unsicherheit behaftet. Die Fachinformation bietet bei der Interpretation der notwendigen Bedingung für Behandlung von Propranolol einen gewissen Spielraum. Wenn man davon ausgeht, dass bei der GKV-Zielpopulation eine systemische Therapie erforderlich sein muss und nur bestimmte Hämangiome zur Behandlung infrage kommen, ist tendenziell von einer Überschätzung der

vom pU genannten Zielpopulation auszugehen. Der pU gibt für die medikamentöse Therapie der zweckmäßigen Vergleichstherapien nur Kosten für Wirkstoffe an, die nicht für die Behandlung eines Hämangioms zugelassen sind. Es fehlen die Kostenangaben für Prednisolon und Prednison, die für die Behandlung von Hämangiomen zugelassen sind.

Die vom pU angesetzte Ambulanzpauschale beim abwartenden Vorgehen stellt keinen regelhaften Unterschied zum bewertenden Arzneimittel dar.

Die Häufigkeit der Anwendung von Einzelsitzungen von Kryo- und Lasertherapie wurde über eine Expertenbefragung ermittelt. Die Angaben müssen als hoch unsicher angesehen werden. Da keine Informationen über diese Befragung vorliegen, z. B. darüber, wie viele Experten befragt wurden.

Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Propranolol berücksichtigt der pU den Verwurf nicht. Zudem ist eine stationäre Therapieinitiierung aus der Fachinformation nicht unmittelbar ableitbar.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 (sowie 2.1.1.1 bis 2.1.1.3.3) des Dossiers beschreibt der pU den Wirkmechanismus von Propranolol und von anderen Arzneimitteln sowie das Wirkprinzip der nichtmedikamentösen Verfahren, die laut pU gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie [10] im Anwendungsgebiet bzw. in Teilbereichen des Anwendungsgebiets eingesetzt werden. Dabei macht der pU, wie er selbst angibt, auch Angaben zu den Arzneimitteln, für die in der Indikation infantiles Hämangiom keine Zulassung besteht. Die Beschreibung des pU ist an dieser Stelle ausreichend bis auf die Angabe, dass der Wirkstoff Prednison auch in einem Teilbereich des Anwendungsgebiets zugelassen ist.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 3, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Anwendungsgebiet sowie zum Zulassungsstatus erscheinen umfassend. Es liegen keine weiteren Anwendungsgebiete von Propranolol (Hemangiol) vor.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.5 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (z. B. Fachinformation, Risk-Management-Plan) bis auf die nachfolgend beschriebenen Aspekte umfassend. So fehlen in Abschnitt 3.4.1 (Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation) Angaben zur Fertilität (in der Literatur berichtete reversible Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität erwachsener Ratten). In Abschnitt 3.4.4 des Dossiers (Informationen zum Risk-Management-Plan) fehlt hinsichtlich des Risikos von Hypoglykämie und damit zusammenhängenden Krampfanfällen die Angabe, dass die Nahrung und Propranolol von derselben Person gegeben werden müssen, um das Risiko für Hypoglykämie auszuschalten. Wenn verschiedene Personen einbezogen sind, ist eine gute Kommunikation unabdingbar, um die Sicherheit des Kindes zu gewährleisten.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Propranolol (als Lösung zum Einnehmen) ist zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt:

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

Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Propranolol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern:		
Lebens- oder funktionsbedrohendes Hämangiom	Eine patientenindividuell ausgerichtete Behandlung.	Zusatznutzen nicht belegt
Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und / oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht	Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^b
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: für Patienten, bei denen das abwartende Vorgehen im Sinne individuell ausgerichteter Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Propranolol	Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern: ▪ Lebens- oder funktionsbedrohendes Hämangiom ▪ Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und / oder nicht auf einfache Wundpflege-maßnahmen anspricht ▪ Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht	1670–7008 ^a k. A. k. A. k. A.	Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Zielpopulation ist nachvollziehbar. Die mittels Routinedatenanalyse ermittelte Prävalenz sowie der Anteil der Kinder mit behandlungsbedürftigem Hämangiom sind aufgrund der Einschlusskriterien mit Unsicherheit behaftet. Die Einschränkung in der Fachinformation, dass eine systemische Therapie erforderlich sein muss und die Gabe nur bei bestimmten Hämangiomen angezeigt ist, vernachlässigt der pU bei der Bestimmung der Zielpopulation. Somit ist tendenziell von einer Überschätzung auszugehen. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung machen eine Aufteilung der Zielpopulation in Subgruppen notwendig. Es liegen keine aussagekräftigen Angaben zu den Patientenzahlen vor.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Propranolol	Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern: ▪ Lebens- oder funktionsbedrohendes Hämangiom ▪ Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und / oder nicht auf einfache Wundpfleßmaßnahmen anspricht ▪ Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht	2009,56-2514,51 ^a	Der pU berücksichtigt den Verwurf nicht. Zudem ist die GKV-Zusatzleistung (stationäre Therapieinitiierung) nicht unmittelbar ableitbar aus der Fachinformation und damit nicht als zusätzliche GKV-Leistung anzusetzen.
Patientenindividuell ausgerichtete Behandlung	Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern: ▪ Lebens- oder funktionsbedrohendes Hämangiom ▪ Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und / oder nicht auf einfache Wundpfleßmaßnahmen anspricht ▪ Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht	Abwartendes Vorgehen: 350,04 ^a Laser-Therapie: 887,00-1108,75 ^a Kryo-Therapie: 39,21-52,28 ^a Operative Therapie: 1954,07 ^a	Es fehlen die Kostenangaben für Prednisolon und Prednison, die für die Behandlung von Hämangiomen zugelassen sind. Die Häufigkeit von Einzelanwendungen von Kryo- und Lasertherapie wurde über eine Expertenbefragung ermittelt. Die Angaben müssen als hoch unsicher angesehen werden. Da keine Informationen über diese Befragung vorliegen, z. B.: darüber, wie viele Experten befragt wurden.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation und dem EPAR von Hemangiol® entnommen.

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

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

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

Hemangiol® ist über einen Zeitraum von 6 Monaten anzuwenden.

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

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

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

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

Um das Risiko einer Hypoglykämie auszuschließen, müssen Hemangiol® und die Nahrung von derselben Person gegeben werden. Wenn verschiedene Personen einbezogen

sind, ist eine gute Kommunikation unabdingbar, um die Sicherheit des Kindes zu gewährleisten.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen sind erforderlich bei

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

Bekannte Arzneimittelwechselwirkungen mit Propranolol:

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

Der EPAR von Hemangiol® enthält keinen Anhang IV.

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

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.10.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 25.09.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf.
3. Pierre Fabre Dermo-Kosmetik. Hemangirol 3,75 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 22.04.2014 [Zugriff: 29.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Istituto Per L'Infanzia Burlo Garofolo. Open randomized study on propranolol vs prednisone for haemangioma in patients younger than 18 months of age [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.09.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017241-55.
5. European Medicines Agency. Hemangirol: European public assessment report [online]. 20.02.2014 [Zugriff: 29.10.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002621/WC500166912.pdf.
6. European Medicines Agency. Hemangirol: rapporteurs' day 150 joint response assessment report; clinical-assessment of the responses to the CHMP list of questions [unveröffentlicht]. 2013.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
8. Higgins JPT, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
10. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Dermatologischen Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie, Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter [online]. 11.2012 [Zugriff: 20.10.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-100l_S2k_Haemangiome_112012-122014.pdf.
11. Chan YC, Giam YC. Guidelines of care for cutaneous haemangiomas. Ann Acad Med Singapore 2005; 34(1): 117-123.

12. Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (5): CD006545.
13. European Medicines Agency. Scientific advice: propranolol hydrochloride; pre-authorisation evaluation of medicines for human use [unveröffentlicht]. 2009.
14. acis Arzneimittel. Prednisolon acis: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 29.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Ratiopharm. Prednison-ratiopharm 5 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 09.2011 [Zugriff: 29.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011; 128(2): e259-e266.
17. 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. *J Pediatr Surg* 2013; 48(12): 2453-2459.
18. Pierre Fabre Dermatologie. A multicentre, open-label, repeated-dose, pharmacokinetic study of propranolol in infants treated for proliferating infantile haemangiomas (IHS) requiring systemic therapy: study V00400 SB 1 02; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
19. Pierre Fabre Dermatologie. Temporary authorisation for use (ATU) report n°6 for: chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie; oral solution 3.75 mg/ml expressed in propranolol; six-monthly report [unveröffentlicht]. 2013.
20. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, Shin JJ, Oh AK, Preciado DA et al. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140(4): 323-330.
21. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Nacka F, Abouelfath A, Grenier N, Rebola M et al. Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants < 4 months of age. *Br J Dermatol* 2013; 169(1): 181-183.
22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland; Geborene und Gestorbene [online]. [Zugriff: 06.06.2014]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/lrbev04.html>.
23. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics* 2012; 131(1): 99-108.
24. Enjolras O, Gelbert F. Superficial hemangiomas: associations and management. *Pediatr Dermatol* 1997; 14(3): 173-179.

25. Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr* 2012; 161(2): 240-245.
26. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(2): 168-173.
27. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(4): 631-637.
28. Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009; 124(3): e423-e431.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen

Tabelle 20: Häufige UE, naive Proportionen, Auswertung zu Woche 24 (im SOC bei ≥ 10 % der Patienten und im PT bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Propranolol N = 101	Placebo (abwartendes Vorgehen) N = 55
V00400SB 201		
Patienten mit mindestens einem UE ^a	97 (96,0)	42 (76,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	71 (70,3)	23 (41,8)
Nasopharyngitis	34 (33,7)	10 (18,2)
Bronchitis	17 (16,8)	1 (1,8)
Infektion der oberen Atemwege	16 (15,8)	4 (7,3)
Gastroenteritis	11 (10,9)	2 (3,6)
Bronchiolitis	10 (9,9)	3 (5,5)
Rhinitis	5 (5,0)	5 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	57 (56,4)	17 (30,9)
Diarrhö	28 (27,7)	4 (7,3)
Zahnen	22 (21,8)	6 (10,9)
Erbrechen	13 (12,9)	3 (5,5)
Zahnschmerzen	10 (9,9)	2 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (33,7)	13 (23,6)
Reizbarkeit	28 (27,7)	6 (10,9)
Fieber	2 (2,0)	3 (5,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26 (25,7)	7 (12,7)
Husten	14 (13,9)	4 (7,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	26 (25,7)	10 (18,2)
Windeldermatitis	9 (8,9)	2 (3,6)
Psychiatrische Erkrankungen	23 (22,8)	10 (18,2)
Schlafstörung	7 (6,9)	1 (1,8)
Durchschlafstörung	6 (5,9)	3 (5,5)
Alptraum	5 (5,0)	1 (1,8)
Schlaflosigkeit	3 (3,0)	3 (5,5)
Gefäßerkrankungen	11 (10,9)	2 (3,6)
peripheres Kältegefühl	10 (9,9)	1 (1,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Häufige UE, naive Proportionen, Auswertung zu Woche 24 (im SOC bei ≥ 10 % der Patienten und im PT bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (Fortsetzung)

a: Diese Angaben beziehen sich auf die Auswertung der Ereignisse, die nach der 1. Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind (TEAE). Für die UE, die nach der Randomisierung aufgetreten sind, liegen ausschließlich Informationen zu der Gesamtrate (ohne PT-Darstellung) vor. Da die beiden Auswertungen bezüglich der Patientenzahlen nicht wesentlich voneinander abweichen (1 Patient), wurde die Auswertung der TEAE herangezogen.

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung in MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse in MedDRA); TEAE: Treatment Emergent Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige SUE, naive Proportionen, Auswertung zu Woche 24 (bei ≥ 1 % der Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Propranolol N = 101	Placebo (abwartendes Vorgehen) N = 55
V00400SB 201		
Patienten mit mindestens einem SUE	6 (5,9)	3 (5,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,0)	3 (5,5)
Arzneimittel unwirksam	1 (1,0)	1 (1,8)
Entzündung	1 (1,0)	0 (0)
Fieber	1 (1,0)	0 (0)
Zustand verschlimmert	0 (0)	2 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,0)	0 (0)
Bronchiolitis	1 (1,0)	0 (0)
Bronchitis	1 (1,0)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,0)	0 (0)
traumatische Hirnverletzung	1 (1,0)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,0)	0 (0)
Apathie	1 (1,0)	0 (0)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige UE, die zum Abbruch geführt haben, naive Proportionen, Auswertung zu Woche 24 (bei ≥ 1 % der Patienten und ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Propranolol N = 101	Placebo (abwartendes Vorgehen) N = 55
V00400SB 201		
Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch geführt hat	3 (3,0)	6 (10,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,0)	1 (1,8)
Bronchiolitis	1 (1,0)	0 (0)
Bronchitis	1 (1,0)	0 (0)
Gastroenteritis	0 (0)	1 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,0)	3 (5,5)
Arzneimittel unwirksam	1 (1,0)	1 (1,8)
Zustand verschlimmert	0 (0)	2 (3,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (1,8)
bronchiale Obstruktion	0 (0)	1 (1,8)
Obstruktion der oberen Luftwege	0 (0)	1 (1,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	1 (1,8)
Hautgefäßerkrankung	0 (0)	1 (1,8)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B – Qualitativ interpretierbare Ergebnisse, naive Proportionen

Tabelle 23: Qualitativ interpretierbare Ergebnisse (Komplikationen, Nebenwirkungen), naive Proportionen – RCT, direkter Vergleich: Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)

Studie Endpunkt	Propranolol		Placebo (abwartendes Vorgehen)		Propranolol vs. Placebo (abwartendes Vorgehen)
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Studie V00400SB 201					
Morbidität					
Komplikationen des Zielhämangioms (funktionelle Beeinträchtigung, Ulzerationen und Blutungen ^b)	101	4 (4,0) ^c	55	3 (5,5) ^c	0,73 [0,17; 3,13]; 0,788
Nebenwirkungen					
UE	101	97 (96,0)	55	43 (78,2)	
Abbruch wegen UE	101	3 (3,0)	55	6 (10,9)	0,27 [0,07; 1,05] ^d ; 0,043
SUE	101	6 (5,9)	55	3 (5,5)	1,09 [0,28; 4,19]; 0,917
Bronchospasmus ^e	101	3 (3,0)	55	1 (1,8)	1,63 [0,17; 15,33]; 0,714 ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	101	71 (70,3)	55	23 (41,8)	1,68 [1,20; 2,35]; < 0,001 ^c
Diarrhö (PT)	101	28 (27,7)	55	4 (7,3)	3,81 [1,41; 10,31]; 0,003 ^c
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7]) b: betrachtet wurden funktionelle kardiale Beeinträchtigung, Beeinträchtigung der Augen, Obstruktion der visuellen Achse, Obstruktion / Stenose der Atemwege, die jeweils mit Symptomen einhergehen, sowie Ulzerationen und Blutungen, die die Einleitung therapeutischer Maßnahmen erforderlich machen c: eigene Berechnung d: eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden e: eine im Studienbericht definierte Liste aus dem HLT-Term Bronchospasmus und Obstruktion und LLT-Terms Apnoe, Asthma, Asthma bronchial, bronchiale Hyperaktivität, Bronchitis asthmatisch, Bronchospasmus, Kurzatmigkeit, pfeifendes Atmen und pfeifendes Atem verschlechtert HLT: MedDRA Begriffe hoher Ebene (High Level Term); KI: Konfidenzintervall; LLT: MedDRA Begriffe niedrigster Ebene (Low Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Anhang C – Darstellung der weiteren Untersuchungen

Tabelle 24: Charakterisierung der weiteren Untersuchungen

Vergleich Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Einarmige Studien						
V00400SB 102	nicht kontrolliert, offen, multizentrisch	Kinder im Alter zwischen 35 – 150 Tagen mit einem proliferativen IH, das eine systemische Therapie erfordert: funktionsbedrohendes Hämangiom, Hämangiom an Stellen, die oft zu bleibenden Narben oder Entstellung führen, große Hämangiome im Gesicht, stark ulzerierte Hämangiome	Propranolol 3 mg/kg/Tag (N = 23)	Behandlungsdauer 12 Wochen	4 Prüfbzentren in Frankreich 05/2010 – 06/2011	primär: Pharmakokinetik sekundär: vollständige / nahezu vollständige Rückbildung des Hämangioms, Komplikationen des Hämangioms, unerwünschte Ereignisse
Compassionate Use Program	nicht kontrolliert, offen	Kinder im Alter zwischen 1 – 2282 Tagen (6,2 Jahren) mit einem proliferativen IH, das eine systemische Therapie erfordert	Propranolol 0,4 – 4,0 mg/kg/Tag (N = 922 ^b)	Behandlungsdauer patientenindividuell ^c [Min – Max]: 3 – 929 Tage MW: 229,1 Tage (N = 313 ^d)	Frankreich 04/2010 – 04/2013 ^e	Behandlungsende (auf Grund der guten / schlechten Wirksamkeit), unerwünschte Ereignisse ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Charakterisierung der weiteren Untersuchungen (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Propranolol vs. Prednisolon						
Malik 2013	RCT, aktiv-kontrolliert, parallel ^g	Kinder im Alter von 1 Woche bis 8 Monate mit einem proliferativen IH mit potenziell entstellenden Läsionen im Gesicht oder funktionsbedrohenden Läsionen der Gliedmaßen, Genitalien und natürlichen Körperöffnungen	Propranolol 2-3 mg/kg/Tag (N = 10) Prednisolon 1-4 mg/kg/Tag (N = 10) Propranolol+ Prednisolon 2-3 mg/kg/Tag + 1-4 mg/kg/Tag (N = 10)	Behandlungsdauer mind. 3 Monate ^h	Indien 01/2011 – 07/2012	primär: Rückbildung des Hämangioms sekundär: unerwünschte Ereignisse
Bauman 2014 (vom pU nicht berücksichtigt)	RCT, aktiv-kontrolliert, einfachblind (Arzt), parallel	Kinder im Alter von 2 Wochen bis 6 Monate mit einem symptomatischen ⁱ proliferativen IH	Propranolol 2 mg/kg/Tag (N = 11) Prednisolon 2 mg/kg/Tag (N = 8)	Behandlungsdauer abhängig vom Ansprechen MW: Propranolol 265 Tage, Prednisolon 141 Tage Absetzen der Therapie: ▪ sofern sich das IH nach mindestens 4 Monaten zurückgebildet hat oder ▪ keine messbare Verbesserung bei 2 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen oder ▪ keine klinische Verbesserung nach 1 Monat	USA 09/2010 – 08/2012	primär: Änderung der Größe des Hämangioms nach 4 Monaten Therapie sekundär: Ansprechrates, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Charakterisierung der weiteren Untersuchungen (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Propranolol vs. Placebo						
Hogeling 2011	RCT, placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Kinder im Alter von 9 Wochen bis 5 Jahren mit einem proliferativen IH, das folgenden Kriterien entspricht: IH mit einer tiefen Komponente oder kann aufgrund seiner Lokalisation funktionsbedrohend sein oder bei dem die Gefahr für Entstellung besteht oder das auf eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht angesprochen hat oder bei dem sie nicht mehr infrage kommt	Propranolol 2,0 mg/kg/Tag (N = 20) ^j Placebo (N = 20)	Behandlungsdauer 6 Monate	Australien 06/2009 – 12/2010	primär: Änderung des Volumens des Hämangioms sekundär: unerwünschte Ereignisse
Léauté-Labrèze 2013 (vom pU nicht berücksichtigt)	RCT, placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Kinder im Alter von < 16 Wochen mit mind. einem nichtbedrohlichen IH > 1 cm, das keine vitale oder funktionelle Einschränkung verursacht und bei dem eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden nicht gerechtfertigt ist ^k	Propranolol 15 Tage 3 mg/kg/Tag, danach 15 Tage 4 mg/kg/Tag (N = 7) Placebo (N = 7)	Behandlungsdauer 30 Tage	Frankreich 10/2008 – 04/2010	primär: Änderung der Dicke des Hämangioms sekundär: unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Charakterisierung der weiteren Untersuchungen (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Von 906 Erziehungsberechtigten der Patienten liegt der Antrag auf Compassionate Use vor. Die Daten dieser Patienten sind in die Auswertung bis zum 12.04.2013 eingegangen. c: Die Behandlungsdauer wurde patientenindividuell vom Prüfarzt festgelegt. d: Für die Teilmenge von 313 Patienten wurden die vorhandenen Datensätze ausgewertet. e: Dargestellt ist der Zeitraum bis zur letzten Berichterstattung. f: Da es sich um ein CUP handelt, wurden in der Studie keine primären bzw. sekundären Endpunkte definiert. g: Die Prüfarzte, die den Behandlungserfolg untersuchten, waren verblindet; unklar, ob Eltern / Behandler verblindet waren h: Die Behandlung wurde außerhalb der Studie bis zum Alter von einem Jahr fortgesetzt, außer das Hämangiom hat sich vorher vollständig zurückgebildet. i: als symptomatisch galten in dieser Studie folgende Läsionen: funktionsbedrohendes IH, ulzeriertes IH, IH das Schmerzen verursacht, oder sich an ästhetisch beeinträchtigenden Bereichen des Körpers befindet j: Ein Patient erhielt keine Intervention. k: unklar, ob in dieser Studie Kinder mit einem ulzerierten Hämangiom, das Schmerzen verursacht und / oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht, eingeschlossen wurden CUP: Compassionate Use Program; IH: infantiles Hämangiom; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus
--

Tabelle 25: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

Vergleich Studie	Intervention	Vergleich
Einarmige Studien		
V00400SB 102	Propranolol oral als Lösung in 2 separaten Dosen (morgens und am späten Nachmittag) für insgesamt 12 Wochen (6 Monate) ^a : ▪ Woche 1: 1 mg/kg/Tag - Woche 2: 2 mg/kg/Tag - ab Woche 3: 3 mg/kg/Tag	-
Compassionate Use Program	Propranolol 0,4 – 4,0 mg/kg/Tag ^b	-
Propranolol vs. Prednisolon		
Malik 2013	Propranolol 1 – 3 mg/kg/Tag oral in 2 separaten Dosen für mindestens 3 Monate: ▪ Anfangsdosis: 1 mg/kg/Tag ▪ ab dem 2. Tag: Erhöhung auf 2 mg/kg/Tag bei guter Verträglichkeit ▪ 3 mg/kg/Tag nur, wenn keine weitere Verbesserung der Läsionen nach mindestens 1 Monat Behandlung	3 Wochen Prednisolon 1 – 4 mg/kg/Tag oral in 2 separaten Dosen: ▪ Anfangsdosis 1 mg/kg/Tag für 3 Wochen mit anschließender Behandlungspause von 3 Wochen Wiederbeginn ▪ Maximale Dosis 4 mg/kg/Tag
Bauman 2014	Propranolol 2 mg/kg/Tag oral in 3 separaten Dosen	Prednisolon 2 mg/kg/Tag oral in 2 separaten Dosen
Propranolol vs. Placebo		
Hogeling 2011	Propranolol oral als Lösung in 3 separaten Dosen für insgesamt 24 Wochen (6 Monate): ▪ Woche 1: 1 mg/kg/Tag ▪ Woche 2 bis 24: 2 mg/kg/Tag ▪ ab Woche 24 wurde ausgeschlichen	Placebo oral, 3-mal täglich
Léauté-Labrèze 2013	Propranolol 15 Tage 3 mg/kg/Tag oral, dann 15 Tage 4 mg/kg/Tag oral	Placebo
a: Vor und während der Therapie wurden u. a. folgende Medikationen verboten: Kortikosteroide, Imiquimod, Vincristin, Alpha-Interferon, Propranolol oder andere Betablocker. Kortikosteroide, Vincristin, Alpha-Interferon, Propranolol und andere Betablocker durften dabei auch die Mütter nicht erhalten, sofern sie ihre Kinder stillten. b: Die Dosis wurde patientenindividuell vom Arzt festgelegt, die mittlere Dosis betrug 2 mg/kg/Tag. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen

Vergleich Studie Gruppe Stratum	N	Alter [Tage] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Lokalisation des Hämangioms Ort (%)	Ethnie [Weiß / Andere] %	Sekundäre Häman- giome %	Morphologischer Typ [lokalisiert / segmental / nicht determiniert] %	Läsionstyp [oberflächlich / tief / Mischtyp] %	Therapie- abbrecher n (%)
Einarmige Studien									
V00400SB 102									
Propranolol	23	103 (35)	74 / 26	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1 (4,3)
35-90 Tage alt	10	70 (14)	70 / 30	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)
91-150 Tage alt	13	128 (21)	77 / 23	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1 (7,7)
Compassionate Use Program									
Propranolol	922 ^a	173 (173)	75 / 25	Gesicht (64,5) ^b Körper (40,6) ^b Innere Organe (9,2) ^b	k. A.	Multiple ^c (8,6)	k. A.	k. A.	51 (16,3) ^d
Propranolol vs. Prednisolon									
Malik 2013									
Propranolol	10	140 (30-243 ^e)	32 / 68 ^{f, g}	Kopf und Nacken (66)	k. A.	k. A.	k. A.	53 / 20 / 27	0 (0)
Prednisolon	10	168 (61-243 ^e)	60 / 40 ^{f, h}		k. A.	k. A.	k. A.		1 (10 ^f)
Bauman 2014									
Propranolol	11	76 [52; 103 ⁱ]	73 / 27	Periorbital (9,1) Nasenspitze (9,1) Ohren (18,2) Lippen (18,2) Bartbereich (9,1) Frontotemporal (9,1) Brust (9,1) Stirn (9,1)	82 / 18	k. A.	55 / 27 / 18	27 / 18 / 55	2 (18,2) ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (Fortsetzung)

Vergleich Studie Gruppe Stratum	N	Alter [Tage] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Lokalisation des Hämangioms Ort (%)	Ethnie [Weiß / Andere] %	Sekundäre Häman- giome %	Morphologischer Typ [lokalisiert / segmental / nicht determiniert] %	Läsionstyp [oberflächlich / tief / Mischtyp] %	Therapie- abbrecher n (%)
Prednisolon	8	122 [85; 158 ⁱ]	75 / 25	Periorbital (37,5) Wange (25,0) Nasenspitze (25,0) Bartbereich (12,5)	75 / 25	k. A.	100 / 0 / 0	25,0 / 25,0 / 50,0	6 (75) ^f
Propranolol vs. Placebo									
Hogeling 2011									
Propranolol	20	469 (k. A.)	74 / 26	Gesicht (35) ^f Orbital/periorbital (15) ^f Nasenspitze (15) ^f Lippen (20) ^f Torso (5) ^f	k. A.	25	k. A.	k. A.	1 (5) ^f
Placebo	20	497 (k. A.)	65 / 35	Gesicht (35) ^f Orbital/periorbital (15) ^f Nasenspitze (20) ^f Lippen (10) ^f Torso (5) ^f Extremitäten (5) ^f	k. A.	30	k. A.	k. A.	5 (25) ^f
Léauté-Labrèze 2013									
Propranolol	7	88 (15)	43 / 57	Kopf/Nacken (42,9) Rumpf (28,6) Extremitäten (28,6)	k. A.	28,6	k. A.	k. A.	1 (14,3)
Placebo	7	87 (18)	100 / 0	Kopf/Nacken (85,7) Andere (14,3)	k. A.	28,6	k. A.	k. A.	1 (14,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (Fortsetzung)

a: In das Compassionate Use Program wurden 922 Patienten eingeschlossen. Die Angaben zu einzelnen Merkmalen beziehen sich jeweils auf die Anzahl der für das entsprechende Merkmal berücksichtigten Datensätze.
b: Mehrfachnennung von Lokalisationen möglich
c: Anzahl Hämangiome ≥ 3
d: basierend auf 313 Patienten, eigene Berechnung
e: Spannweite
f: eigene Berechnung
g: In der Publikation ist das Verhältnis 1:2,1 angegeben.
h: In der Publikation ist das Verhältnis 3:2 angegeben.
i: 95 %-Konfidenzintervall
MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Rascher, Wolfgang	nein	nein / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?