

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.