



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Ingenolmebutat

Vom 21. Februar 2019

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	15
4. Verfahrensablauf .....	15
5. Beschluss .....	18
6. Anhang .....	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	25
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>29</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	29
2. Bewertungsentscheidung.....	29
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	29
2.2 Nutzenbewertung .....	29
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	29
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	29
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	29
2.2.4 Therapiekosten .....	29
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....</b>	<b>30</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	37
5.1 Stellungnahme: LEO Pharma GmbH .....	37
5.2 Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH .....	64

5.3	Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH .....	71
5.4	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. ....	76
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	81
5.6	Stellungnahme: Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V. ....	86
5.7	Stellungnahme: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).....	92
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>102</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	102
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	118

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Ingenolmebutat ist der 1. September 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerfO am 31. August 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Nachdem der Wirkstoff Ingenolmebutat erstmalig zum 15. Januar 2013 mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet in Verkehr gebracht worden ist, hatte der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu diesem Wirkstoff durchgeführt. Mit Beschluss vom 4. Juli 2013 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ingenolmebutat gemäß § 35a SGB V festgestellt, dass für Ingenolmebutat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hatte aufgrund nicht vorhandener direkt vergleichender Studien einen indirekten Vergleich von Ingenolmebutat mit Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel mit dem Brückenkomparator Vehikelgel bzw. isolierte Vergleiche einzelner Studienarme aus unterschiedlichen Studien (nicht adjustierter indirekter Vergleich) durchgeführt. Aus den vorgelegten Daten ließen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten, insbesondere vor

dem Hintergrund, dass die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit der Vehikelgele nicht gegeben war.

In seiner Sitzung am 21. Juni 2018 hatte der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 35a Absatz 5 SGB V stattzugeben.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie LP0041-1120 (RCT Ingenolmebutat 0,015 % vs. Diclofenac-Hyaluronsäure 3 %) durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 21. Juni 2018 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ingenolmebutat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ingenolmebutat (Picato®) gemäß Fachinformation**

Picato® ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ingenolmebutat zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen ist:

- Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3%) oder 5 Fluorouracil (5 FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet für die Behandlung von aktinischen Keratosen grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- 5-Fluorouracil (5-FU) (topisch)
- Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel

Im Anwendungsgebiet teilweise zugelassene Arzneimittel:

- 5-Fluorouracil plus Salicylsäure (topisch),
- Imiquimod
- Aminolevulinsäure und Methylaminolevulinat (im Rahmen einer photodynamischen Therapie (PDT))

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei aktinischer Keratose grundsätzlich die Kryotherapie, die Kürettage, die chirurgische Exzision und das chemische Peeling in Betracht.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA vor:

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ingenolmebutat vom 24. Juli 2013.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet 5-Fluorouracil (topisch) und Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (topisch) zur Verfügung. Weitere Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil plus Salicylsäure (topisch), Imiquimod sowie Aminolevulinsäure und Methylaminolevulinat (im Rahmen einer photodynamischen Therapie (PDT)) besitzen nur eine teilweise Übereinstimmung im Anwendungsgebiet. Zudem ist die photodynamische Therapie in dieser Indikation nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar.

In Abwägung der Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5 § 6 wurde zur topischen Anwendung 5-

Fluorouracil, Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder die (chirurgische) Kryotherapie bei Einzelläsionen als relevant angesehen. In der Betrachtung der Evidenzlage wurde 5-Fluorouracil aufgrund vorhandener Studien zur Bestimmung von Rezidivraten tendenziell besser bewertet als Diclofenac-Hyaluronsäure. Dem gegenüberzustellen ist das erhöhte Nebenwirkungspotential von 5-Fluorouracil im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %). Zudem betrachtet der G-BA auch die (chirurgische) Kryotherapie bei Einzelläsionen als nicht-medikamentöse Option bei der Behandlung der aktinischen Keratose in der praktischen Anwendung als eine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ingenolmebutat wie folgt bewertet:

Da es sich bei Picato® um zwei Arzneimittel mit unterschiedlichen, zugelassenen Indikationen und Dosierungen handelt, die jeweils eine gezielte, topische Therapie verschiedener Ausprägungen der nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen vorsehen, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung eine Unterteilung nach Lokalisation der Läsionen und entsprechender Patientenpopulation vorgenommen.

#### **a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut**

Für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut liegt für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Bewertung liegen die Ergebnisse der Studie LP0041-1120 zugrunde. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, zweiarmige Parallelgruppenstudie, in der eine topische Behandlung mit Ingenolmebutat gegenüber einer topischen Therapie mit Diclofenac-Hyaluronsäure untersucht wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit 4 bis 8 nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen klinisch typischen, sichtbaren und diskreten aktinischen Keratosen innerhalb einer 25 cm<sup>2</sup> großen Behandlungsfläche im Gesicht oder auf der Kopfhaut. Insgesamt wurden 502 Patienten randomisiert einer topischen Behandlung mit Ingenolmebutat (n = 255) oder Diclofenac-Hyaluronsäure (n = 247) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und anatomischer Lage der Läsionen (Gesicht oder Kopfhaut).

Während der Studiendauer von 120 Tagen (17 Wochen) haben die Patienten im Ingenolmebutat-Arm abhängig vom Ansprechen auf die Therapie zu Woche 8 jeweils ein oder zwei Ingenolmebutat-Behandlungszyklen erhalten, während Patienten im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm je einen Behandlungszyklus durchliefen. Entsprechend der Angaben in der jeweiligen Fachinformation sollte Ingenolmebutat einmal täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen bzw. im Vergleichsarm Diclofenac-Hyaluronsäure zweimal täglich für 90 Tage auf die zu behandelnde Hautoberfläche aufgetragen werden. Patienten

des Ingenolmebutat-Arms, bei denen zu Woche 8 keine vollständige Rückbildung der Läsionen vorlag, wurden im Anschluss in einem zweiten Zyklus mit Ingenolmebutat weiterbehandelt. In der Studie wurde als primärer Endpunkt die vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen nach einem Behandlungszyklus erhoben; dieser wurde im Ingenolmebutat-Arm der Studie primär zu Woche 8 und im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17 beurteilt. Des Weiteren wurden die Gesamtmortalität sowie Endpunkte der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen zu Woche 8 und Woche 17 erfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird primär auf die Ergebnisse der Studie zu Woche 17 abgestellt und die ausschließlich für den Ingenolmebutat-Arm zu Woche 8 erhobenen Daten ggf. ergänzend mit abgebildet.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientengruppe a

#### **Mortalität**

In der vorgelegten Studie sind im Ingenolmebutat-Arm keine Todesfälle aufgetreten, während im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm 2 Ereignisse aufgetreten sind. Es zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### **Morbidität**

##### *Vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen*

Die vollständige Rückbildung der sichtbaren Läsionen stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Bewertung des Endpunkts wird die Operationalisierung über den Anteil der Patienten, bei denen am Ende der gesamten Studienbeobachtung zu Woche 17 (und im Ingenolmebutat-Arm unabhängig von der erhaltenen Anzahl an Behandlungszyklen) keine Läsionen bzw. keine klinischen Anzeichen von aktinischen Keratosen sichtbar waren, herangezogen. Für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zeigt sich zum Zeitpunkt 17 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ingenolmebutat gegenüber der Vergleichsbehandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure: unter Ingenolmebutat zeigten 45,1% der Patienten zu Woche 17 eine vollständige Rückbildung, während unter Diclofenac-Hyaluronsäure dies bei 23,5% der Patienten eintrat [RR: 1,92; 95%-KI [1,48; 2,50];  $p < 0,001$ ].

Bezüglich der Interpretierbarkeit des Ergebnisses sind Limitationen zu berücksichtigen. So entwickelten 26 % der Patienten des Ingenolmebutat-Arms, welche zu Woche 8 läsionsfrei waren, innerhalb von 8 Wochen erneut Läsionen. Dies zeigt, dass für einen Anteil der Patienten keine dauerhafte bzw. längerfristige Läsionsfreiheit erreicht wurde. Für die Patienten unter Diclofenac-Hyaluronsäure-Therapie liegen weder zum Auftreten von Läsionen zwischen Woche 8 und Woche 17, noch zu Rezidiven nach Woche 17 Daten vor, da weder eine Visite zu Woche 8, noch eine Nachbeobachtung über das Studienende hinaus (a priori) geplant waren. Auch bleibt insgesamt sowohl für die Patienten im Ingenolmebutat- als auch im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm unklar, bei wie vielen Patienten es nach Woche 17 zu weiteren Rezidiven oder Läsionen kam. Die Nachhaltigkeit des Effektes kann daher nicht abschließend beurteilt werden. Auch sollte bei der Interpretation berücksichtigt werden, dass der optimale therapeutische Effekt von Diclofenac-Hyaluronsäure gegebenenfalls erst nach 120 Tagen (d. h. mit Beendigung der Studie) eintritt.

Die ergänzend dargestellten Ergebnisse zur weiteren Operationalisierung des Endpunkts u.a. über die vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 8 im Ingenolmebutat-Arm ermöglichen keine vergleichenden Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure, da zu Woche 8 keine Studienvsiste/Endpunkterhebung im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm vorgesehen war.

#### *Plattenepithelkarzinom der Haut*

Die aktinische Keratose ist als Präkanzerose eine Erkrankung mit einem Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen. Die Behandlung der aktinischen Keratose erfolgt insbesondere auch mit dem Ziel, langfristig das Auftreten von Plattenepithelzellkarzinomen zu verringern. Die vorgelegte Studie adressiert diese relevante Fragestellung nicht. Somit liegen für den patientenrelevanten Endpunkt „Plattenepithelkarzinom der Haut“ insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Die Daten aus der Studiendokumentation sind sowohl aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen über 17 Wochen hinaus, als auch aufgrund unzureichender Informationen über die Lokalisation der Plattenepithelkarzinome für die Nutzenbewertung nicht interpretierbar.

Die Erfassung der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen aus der aktinischen Keratose ist relevant und wäre damit für die Beurteilung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure von besonderer Bedeutung gewesen.

#### *Partielle Abheilung, Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen*

Die Endpunkte „partielle Abheilung“ - definiert als die Rückbildung von  $\geq 75\%$  der Läsionen in der Behandlungsfläche - sowie „prozentuale Veränderung in der Anzahl der Läsionen“ messen eine partielle Rückbildung der aktinischen Keratosen. Für die Nutzenbewertung wird für diese beiden Endpunkte (analog zu Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen) jeweils die Auswertung des Vergleichs für Ingenolmebutat zu Woche 17 unabhängig von der Anzahl der Behandlungszyklen gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure zu Woche 17 berücksichtigt. Es zeigt sich sowohl für den Endpunkt „partielles Abheilen“ als auch für den Endpunkt „Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ingenolmebutat. Ungeachtet dessen erlauben diese Endpunkte keine Rückschlüsse auf die konkreten Auswirkungen verbleibender sichtbarer Läsionen für die betroffenen Patienten. Es bleibt offen, welche Bedeutung eine partielle Rückbildung für das Risiko der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms hat. Für den Endpunkt „partielle Abheilung“ ist zudem die Rationale für die gewählte Schwelle von 75 % abgeheilter Läsionen unklar. Insgesamt ist die Bedeutung der Ergebnisse für die beiden Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung unklar.

In Konsequenz aus den genannten Einschränkungen wird der vorhandene, patientenrelevante Vorteil von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure in der Nutzenkategorie Morbidität im Ausmaß als nicht-quantifizierbar eingeschätzt.

#### **Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie LP0041-1120 nicht erhoben.

## **Nebenwirkungen**

### *SUE, Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich zu Woche 17 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure. Die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE sind aufgrund der unterschiedlichen Applikationsdauern von Ingenolmebutat (3 Tage) gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure (90 Tage) nicht verwertbar.

### *Reaktion an der Applikationsstelle*

Für den Endpunkt Reaktion an der Applikationsstelle zeigt sich zu Woche 17 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure.

### Gesamtbewertung für Patientenpopulation a

Für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen auf der Kopfhaut und/oder im Gesicht liegen Auswertungen aus der randomisierten, offenen RCT LP0041-1120 vor. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorien Mortalität sowie Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure.

In der Kategorie der Morbidität fehlen Daten zum patientenrelevanten Auftreten von Plattenepithelkarzinomen. Ungeachtet dessen zeigt sich im Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 ein statistisch signifikanter Vorteil von Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Demnach ergeben sich für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut in den Endpunktkategorie Morbidität für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure im Rahmen der Studie ausschließlich positive Effekte im Endpunkt „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen“. Dem stehen keine negativen Ergebnisse aus anderen Kategorien gegenüber.

Aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen kann weder die Nachhaltigkeit des positiven Effekts, noch die potentiellen Auswirkungen der topischen Therapie auf die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beurteilt werden.

In der Gesamtschau werden die Effekte von Ingenolmebutat deshalb in der hier abgebildeten Population mit aktinischer Keratose im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar eingestuft. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Mit der LP0041-1120-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, offene Phase-IV-Studie vor. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene für die vorgelegte Studie LP0041-1120 als niedrig bewertet. Während auf Endpunktebene für die

Gesamtmortalität und für die SUE ein niedriges Verzerrungspotential vorliegt, wird für die Morbiditätsendpunkte „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17“, „partielle Abheilungsrate“ sowie „Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen“ u.a. aufgrund des offenen Studiendesigns, der kurzen Studiendauer und der unklaren Verblindung bei der Endpunkterhebung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

b) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten

Für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten ist der Zusatznutzen für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die von der Zulassung umfasste Patientenpopulation erwachsener Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer topischen Therapie mit Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ingenolmebutat findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat für erwachsene Patienten zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der RCT LP0041-1120 vor.

Die im Rahmen dieses Nutzenbewertungsverfahrens vorgelegten Auswertungen lassen aufgrund fehlender Langzeitdaten zu allen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten der Studie und insbesondere zum Auftreten von Plattenepithelkarzinomen und der vollständigen Rückbildung sichtbarer Läsionen eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens für Ingenolmebutat nicht mit hinreichender Sicherheit zu.

Ohne Langzeitdaten sind weder die Nachhaltigkeit des positiven Effekts (vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen) noch die potentiellen Auswirkungen der topischen Therapie auf das Entstehen von Plattenepithelkarzinomen oder neuen Läsionen beurteilbar.

Der G-BA erachtet es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Ingenolmebutat zu befristen. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sind zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte im Dossier Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Auftreten von Plattenepithelkarzinomen und zur

vollständigen Rückbildung von Läsionen vorzulegen. Der G-BA erachtet hierfür eine Frist von drei Jahren als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ingenolmebutat aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ingenolmebutat erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein erneutes Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Ingenolmebutat im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ingenolmebutat im Anwendungsgebiet „zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen“ aufgrund eines Antrages des pharmazeutischen Unternehmers wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 14 VerfO.

Für die Nutzenbewertung wurden aufgrund der Zulassung von zwei unterschiedlichen Arzneimitteln mit verschiedenen Dosierungen zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut  
und
- b) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten

#### Patientengruppe a

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die 17-wöchige RCT LP0041-1120 vor, in der Ingenolmebutat mit Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel verglichen wurden.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich im Endpunkt „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen“ ein signifikanter Vorteil von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure. Für die Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich aufgrund relevanter Unsicherheiten – u.a. fehlende Langzeitdaten zur vollständigen Rückbildung von Läsionen, keine Erhebung von Daten zur Entstehung von Plattenepithelkarzinomen – ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. In den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden topischen Behandlungen. Die Lebensqualität wurde nicht erhoben. Aufgrund der Kürze der Studie von 17 Wochen sowie des offenen Studiendesigns verbleiben weitere Unsicherheiten.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure festgestellt und der Beschluss aufgrund fehlender Langzeitdaten zur Entstehung von Plattenepithelkarzinomen auf drei Jahre befristet.

#### Patientengruppe b

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, ist jedoch mit Unsicherheiten versehen. Die Festlegung der Untergrenze erfolgt analog zum Erstbeschluss unter der Annahme, dass der Anteil der Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an allen erwachsenen Patienten mit aktinischen Keratosen ca. 80 % beträgt, während die Obergrenze einen Anteil von 90 % abbildet.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Picato® (Wirkstoff: Ingenolmebutat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Januar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/picato-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/picato-epar-product-information_de.pdf)

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2019).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Behandlungszyklus angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruch-kriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a				
Ingenolmebutat (Picato®), topisch 150µg/g Gel	1 Behandlungszyklus von je 3 aufeinanderfolgenden Tagen; 1 x täglich	1	3	3
Patientenpopulation b				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Ingenolmebutat (Picato®), topisch 500µg/g Gel	1 Behandlungszyklus von je 2 aufeinanderfolgenden Tagen; 1 x täglich	1	2	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a und b				
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 3 %, topisch	1 Behandlungszyklus von 60 bis 90 aufeinanderfolgenden Tagen; 2 x täglich	1	60 – 90	60 - 90
5-Fluorouracil 5 %, topisch	1 Behandlungszyklus von 14 bis 28 aufeinanderfolgenden Tagen; 2 x täglich	1	14 – 28	14 – 28
(chirurgische) Kryotherapie	keine Angabe möglich			

Laut Fachinformation wird die Behandlung mittels Ingenolmebutat (Picato®) sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 3 % oder 5-Fluorouracil 5 % in Form von Behandlungszyklen topisch durchgeführt.

Picato® (150µg/g) ist für die Behandlung von aktinischen Keratosen im Gesicht und Kopfhaut zugelassen; die Behandlung erfolgt an 3 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils einmal täglich. Im Gegensatz dazu ist Picato® (500µg/g) für die Behandlung von aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten vorgesehen; behandelt werden diese an 2 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils einmal täglich. Für ein Behandlungsareal von 25 cm<sup>2</sup> kommt jeweils der Inhalt einer kompletten Tube zum Einsatz. Laut Fachinformation muss an jedem Behandlungstag je eine neue Tube pro Behandlungsareal von 25 cm<sup>2</sup> angebrochen werden (unabhängig von der Wirkstärke 500µg/g oder 150µg/g). Für Picato® (500µg/g bzw. 150µg/g) stehen keine klinischen Daten zu mehr als zwei Behandlungszyklen von je 2 (Wirkstärke 500µg/g) bzw. 3 (Wirkstärke 150µg/g) aufeinanderfolgenden Tagen zur Verfügung.

Die Behandlung der aktinischen Keratose mit Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 3 % ist in der Regel über einen Zeitraum von 60 bis 90 Tagen zweimal täglich mit je 0,5 g Gel vorgesehen; analog kommt laut Fachinformation 5-Fluorouracil 5 % zweimal täglich gewöhnlich über 2 bis 4 Wochen zum Einsatz. Die Fachinformationen von 5-Fluorouracil 5 % Creme und Diclofenac-Hyaluronsäure 3 % Gel enthalten keine Angaben hinsichtlich der Wiederholung eines Behandlungszyklus-

Die Anwendung von Picato®, 5-Fluorouracil 5 % Creme sowie Diclofenac-Hyaluronsäure 3 % Gel erfolgt topisch. Die Größe des Behandlungsareals richtet sich nach der Ausbreitung der aktinischen Keratose. Die Jahrestherapiekosten pro Patient werden standardisiert für ein Behandlungsareal von 25 cm<sup>2</sup> und einen Behandlungszyklus pro Jahr angegeben. Die Behandlung größerer bzw. mehrerer Areale oder die Durchführung mehrerer Behandlungszyklen gemäß den jeweiligen Fachinformationen bleibt davon unberührt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (pro 25cm <sup>2</sup> Behandlungsareal)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a					
Ingenolmebutat (Picato®), topisch 150 µg/g	70 µg	70 µg	0,47 g Gel	3	3 Tuben à 0,47 g
Patientenpopulation b					
Ingenolmebutat (Picato®), topisch 500 µg/g	235 µg	235 µg	0,47 g Gel	2	2 Tuben à 0,47 g
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a und b					
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 3 %, topisch	2 x 15-mg	30 mg	1 g Gel	60	1 Tube à 90 g
				90	1 Tube à 90 g
5-Fluorouracil Creme 5%, topisch	2 x 25 mg	50 mg	1 g Creme	14	1 Tube à 20 g
				28	2 Tuben à 20 g
(chirurgische) Kryotherapie	keine Angabe möglich				

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a					
Ingenolmebutat 150 µg/g	3 Tuben à 0,47 g	96,33 €	1,77 €	0,00 €	94,56 €
Patientenpopulation b					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ingenolmebutat 500 µg/g	2 Tuben à 0,47 g	96,33 €	1,77 €	0,00 €	94,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a und b					
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 30 mg /g	1 Tube à 90 g	94,70 €	1,77 €	3,97 €	88,96 €
5-Fluorouracil 50 mg /g	1 Tube à 20 g	56,03 €	1,77 €	2,49 €	51,77 €
(chirurgische) Kryotherapie <sup>2</sup>	keine Angabe möglich				

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 23. Juli 2014, eingegangen am 25. Juli 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. September 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 25. September 2014 statt.

<sup>2</sup> Die Kryotherapie ist mit der Versicherten-/Grundpauschale abgegolten.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt.

Am 31. August 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ingenolmebutat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. September 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ingenolmebutat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Dezember 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Januar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 7. Januar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Januar 2019 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Februar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. September 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. September 2018	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Stattgabe des Antrags nach §14
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Januar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Januar 2019 22. Januar 2019 5. Februar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Februar 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

Vom 21. Februar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Januar 2019 (BAnz AT 08.03.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Ingenolmebutat in der Fassung des Beschlusses vom 4. Juli 2013 (BAnz AT 01.08.2013 B5) werden aufgehoben.

2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ingenolmebutat wie folgt ergänzt:

## **Ingenolmebutat**

Beschluss vom: 21. Februar 2019  
In Kraft getreten am: 21. Februar 2019  
BANz AT 20.03.2019 B2

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. November 2012):**

Picato® ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure:**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

b) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Zusatznutzen nicht belegt

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>3</sup>**

a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut

---

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-55) sowie aus dem Addendum des IQWiG (A19-02), sofern nicht anders indiziert.

**Studie LP0041-1120: RCT Ingenolmebutat 0,015 % vs. Diclofenac-Hyaluronsäure 3 %**

Studie LP0041-1120	Ingenolmebutat		Diclofenac- Hyaluronsäure		Ingenolmebutat vs. Diclofenac- Hyaluronsäure	
	Endpunktkategorie	Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Mortalität</b>						
Gesamt mortalität		247	0 (0)	234	2 (0,9)	0,19 [0,01; 3,93]; 0,155

Studie LP0041-1120	Ingenolmebutat		Diclofenac- Hyaluronsäure		Ingenolmebutat vs. Diclofenac- Hyaluronsäure	
	Endpunktkategorie	Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Morbidity</b>						
vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17		255	115 (45,1)	247	58 (23,5)	1,92 [1,48; 2,50]; < 0,001
vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 8 (ergänzend dargestellt)		255	88 (34,5)	nicht erhoben		---
Rezidiv zu Woche 17 (ergänzend dargestellt)		88 <sup>b</sup>	23 (26,1) <sup>c</sup>	nicht erhoben		---
<b>Morbidity</b>						
Plattenepithel- karzinom der Haut		Keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>				
partielle Abheilung <sup>e</sup> zu Woche 17		255	176 (69,0)	247	107 (43,3)	1,59 [1,35; 1,88]; < 0,001 <sup>a</sup>

Studie LP0041-1120	Ingenolmebutat			Diclofenac- Hyaluronsäure			Ingenol- mebutat vs. Diclofenac- Hyaluron- säure
	N	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Reduk- tion der Anzahl der Läsionen % [95 %-KI]	N <sup>f</sup>	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Reduk- tion der Anzahl der Läsionen % [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup>
<b>Morbidität</b>							
Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen zu Woche 17 <sup>h</sup>	255	6,12 (1,26)	77,2 [73,0; 80,8]	246	5,96 (1,25)	57,7 [52,4; 62,5]	0,52 [0,42; 0,63]; < 0,001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Keine Daten erhoben							

Studie LP0041-1120	Ingenolmebutat		Diclofenac- Hyaluronsäure		Ingenolmebutat vs. Diclofenac- Hyaluronsäure
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	247	122 (49,4)	234	95 (40,6)	-
SUEs	247	9 (3,6)	234	10 (4,3)	0,85 [0,35; 2,06]; 0,776
Abbruch wegen UEs	Keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>				
Reaktion an Applikationsstelle (UE)	247	59 (23,9)	234	45 (19,2)	1,24 [0,88; 1,75]; 0,248

a: p-Wert: eigene Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994.]).

b: Der Wert beschreibt die Gesamtheit aller Patientinnen und Patienten, welche zu Woche 8 läsionsfrei waren und so ein Rezidiv bis zu Woche 17 entwickeln konnten.

c: Eigene Berechnung des IQWiG. Für 1 Patientin oder Patient ohne sichtbare Läsionen nach Woche 8 lagen zu Woche 17 keine Werte vor. Gemäß der BLOCF-Ersetzung ging sie oder er als Patientin bzw. Patient mit Rezidiv in die Auswertung ein.

d: Aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen und unzureichender Information zur Lokalisation der Plattenepithelkarzinome während des Beobachtungszeitraumes sind die Daten zu dem Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut nicht verwertbar (zur Begründung siehe IQWiG-Nutzenbewertung).

e:  $\geq 75\%$ ige Rückbildung aller aktinischen Keratosen an der Behandlungsfläche

f: Bei 1 Patientin bzw. 1 Patienten fehlten die Angaben zur Anzahl der Läsionen zu Studienbeginn. Sie bzw. er wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt.

g: negatives Binomial-Regressionsmodell, adjustiert bezüglich Behandlung und anatomischer Lage der Läsionen als feste Effekte und Studienzentrum als zufälliger Effekt und log (Anzahl der Läsionen zu Baseline) als Offset.

h: Ergebnis der vom pU im Modul 4 A vorgelegten Kleinste-Quadrate-Schätzung für die Mittelwertdifferenz (LS-MD) aus einem nicht näher spezifizierten Modell:  $-19,62$  [ $-25,49$ ;  $-13,75$ ],  $p < 0,001$ , Hedges'  $g$ :  $-0,57$  [ $-0,75$ ;  $-0,40$ ].

i: Vorliegende Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs sind wegen deutlich unterschiedlicher Applikationsdauern von Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure nicht verwertbar (zur Begründung siehe IQWiG-Nutzenbewertung).

Verwendete Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

b) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten

Es liegen keine relevanten Daten vor.

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (a + b)

ca. 990.000 bis 1.114.000 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Picato® (Wirkstoff: Ingenolmebutat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/picato-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/picato-epar-product-information_de.pdf)

**4. Therapiekosten**

**Jahrestherapiekosten:**

a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
--------------------------	------------------------------

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ingenolmebutat, topisch	94,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %), topisch	88,96 €
5-Fluorouracil (5-FU; 5%), topisch	51,77 € - 103,54 €
(chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen <sup>4</sup>	keine Angabe möglich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ingenolmebutat, topisch	94,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %), topisch	88,96 €
5-Fluorouracil (5-FU; 5%), topisch	51,77 € - 103,54 €
(chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen <sup>4</sup>	keine Angabe möglich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>4</sup> Die Kryotherapie ist mit der Versicherten-/Grundpauschale abgegolten.

## II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Februar 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 28. Februar 2022 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Mittwoch, 20. März 2019  
BANz AT 20.03.2019 B2  
Seite 1 von 4

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Ingenolmebutat  
(Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)**

Vom 21. Februar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Januar 2019 (BANz AT 08.03.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Ingenolmebutat in der Fassung des Beschlusses vom 4. Juli 2013 (BANz AT 01.08.2013 B5) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ingenolmebutat wie folgt ergänzt:

#### **Ingenolmebutat**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. November 2012):

Picato® ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
  - a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut  
Zweckmäßige Vergleichstherapie:  
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen  
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure:  
Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
  - b) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten  
Zweckmäßige Vergleichstherapie:  
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen  
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:  
Zusatznutzen nicht belegt

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut.

Studie LP0041-1120: RCT Ingenolmebutat 0,015 % vs. Diclofenac-Hyaluronsäure 3 %

Studie LP0041-1120 Endpunktkategorie Endpunkt	Ingenolmebutat		Diclofenac- Hyaluronsäure		Ingenolmebutat vs. Diclofenac- Hyaluronsäure  RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	247	0 (0)	234	2 (0,9)	0,19 [0,01; 3,93]; 0,155

Studie LP0041-1120 Endpunktkategorie Endpunkt	Ingenolmebutat		Diclofenac- Hyaluronsäure		Ingenolmebutat vs. Diclofenac- Hyaluronsäure  RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Morbidität</b>					
vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17	255	115 (45,1)	247	58 (23,5)	1,92 [1,48; 2,50]; < 0,001
vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 8 (ergänzend dargestellt)	255	88 (34,5)	nicht erhoben		-
Rezidiv zu Woche 17 (ergänzend dargestellt)	88 <sup>b</sup>	23 (26,1) <sup>c</sup>	nicht erhoben		-

<b>Morbidität</b>					
Plattenepithelkarzinom der Haut	Keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>				
partielle Abheilung <sup>e</sup> zu Woche 17	255	176 (69,0)	247	107 (43,3)	1,59 [1,35; 1,88]; < 0,001 <sup>a</sup>

Studie LP0041-1120 Endpunktkategorie Endpunkt	Ingenolmebutat			Diclofenac- Hyaluronsäure			Ingenolmebutat vs. Diclofenac- Hyaluronsäure  Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Reduktion der Anzahl der Läsionen % [95 %-KI]	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Reduktion der Anzahl der Läsionen % [95 %-KI]	
<b>Morbidität</b>							
Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen zu Woche 17 <sup>h</sup>	255	6,12 (1,26)	77,2 [73,0; 80,8]	246	5,96 (1,25)	57,7 [52,4; 62,5]	0,52 [0,42; 0,63]; < 0,001

<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Keine Daten erhoben							

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-55) sowie aus dem Addendum des IQWiG (A19-02), sofern nicht anders indiziert.



Table with 6 columns: Studie LP0041-1120, Endpunktkategorie, Endpunkt, Ingenolmebutat (N, Patienten mit Ereignis n (%)), Diclofenac-Hyaluronsäure (N, Patienten mit Ereignis n (%)), Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure (RR [95 %-KI]; p-Wert\*). Rows include Nebenwirkungen, UEs (ergänzend dargestellt), SUEs, Abbruch wegen UEs, and Reaktion an Applikationsstelle (UE).

- a) p-Wert: eigene Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994.]).
b) Der Wert beschreibt die Gesamtheit aller Patientinnen und Patienten, welche zu Woche 8 läsionsfrei waren und so ein Rezidiv bis zu Woche 17 entwickeln konnten.
c) Eigene Berechnung des IQWiG. Für 1 Patientin oder Patient ohne sichtbare Läsionen nach Woche 8 lagen zu Woche 17 keine Werte vor. Gemäß der BLOCF-Ersetzung ging sie oder er als Patientin bzw. Patient mit Rezidiv in die Auswertung ein.
d) Aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen und unzureichender Information zur Lokalisation der Plattenepithelkarzinome während des Beobachtungszeitraumes sind die Daten zu dem Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut nicht verwertbar (zur Begründung siehe IQWiG-Nutzenbewertung).
e) ≥ 75%ige Rückbildung aller aktinischen Keratosen an der Behandlungsfläche
f) Bei 1 Patientin bzw. 1 Patienten fehlten die Angaben zur Anzahl der Läsionen zu Studienbeginn. Sie bzw. er wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt.
g) Negatives Binomial-Regressionsmodell, adjustiert bezüglich Behandlung und anatomischer Lage der Läsionen als feste Effekte und Studienzentrum als zufälliger Effekt und log (Anzahl der Läsionen zu Baseline) als Offset.
h) Ergebnis der vom pU im Modul 4 A vorgelegten Kleinste-Quadrate-Schätzung für die Mittelwertdifferenz (LS-MD) aus einem nicht näher spezifizierten Modell: -19,62 [-25,49; -13,75], p < 0,001, Hedges' g: -0,57 [-0,75; -0,40].
i) Vorliegende Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs sind wegen deutlich unterschiedlicher Applikationsdauern von Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure nicht verwertbar (zur Begründung siehe IQWiG-Nutzenbewertung).

Verwendete Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

- b) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten
Es liegen keine relevanten Daten vor.
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (a und b) ca. 990 000 bis 1 114 000 Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Picato® (Wirkstoff: Ingenolmebutat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2019):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/picato-epar-product-information\_de.pdf

4. Therapiekosten
Jahrestherapiekosten:
a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut
Table with 2 columns: Bezeichnung der Therapie, Jahrestherapiekosten/Patient. Row: Ingenolmebutat, topisch, 94,56 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %), topisch	88,96 €
5-Fluorouracil (5-FU; 5 %), topisch	51,77 € – 103,54 €
(chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen <sup>2</sup>	keine Angabe möglich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ingenolmebutat, topisch	94,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %), topisch	88,96 €
5-Fluorouracil (5-FU; 5 %), topisch	51,77 € – 103,54 €
(chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen <sup>2</sup>	keine Angabe möglich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Februar 2019 in Kraft.
  2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 28. Februar 2022 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>2</sup> Die Kryotherapie ist mit der Versicherten-/Grundpauschale abgegolten.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Ingenolmebutat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. Januar 2019 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ingenolmebutat (Erneute Nutzenbewertung §14)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ingenolmebutat (Erneute Nutzenbewertung §14)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ingenolmebutat
- **Handelsname:** Picato®
- **Therapeutisches Gebiet:** aktinische Keratose (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Leo Pharma GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.12.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.12.2018
- **Beschlussfassung:** Ende Februar 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-378)

- [Modul 1 \(205,5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2543/2018-08-30\\_Modul1\\_Ingenolmebutat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2543/2018-08-30_Modul1_Ingenolmebutat.pdf))
- [Modul 2 \(247,8 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2544/2018-08-30\\_Modul2\\_Ingenolmebutat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2544/2018-08-30_Modul2_Ingenolmebutat.pdf))
- [Modul 3 \(727,5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2545/2018-08-30\\_M3A\\_Ingenolmebutat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2545/2018-08-30_M3A_Ingenolmebutat.pdf))

- [Modul 4 \(1,3 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2546/2018-08-30\\_Modul4A\\_Ingenolmebutat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2546/2018-08-30_Modul4A_Ingenolmebutat.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,1 MB, PDF)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2548/2018-09-01\\_Informationen-zVT\\_Ingenolmebutat\\_D-378.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2548/2018-09-01_Informationen-zVT_Ingenolmebutat_D-378.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ingenolmebutat (Picato®)

Picato® ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ingenolmebutat zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen ist:

- DiclofenacHyaluronsäure Gel (3%) oder 5 Fluorouracil (5 FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen

Stand der Information: September 2018

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.12.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(454,6 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2547/2018-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ingenolmebutat\\_D-378.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2547/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ingenolmebutat_D-378.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.12.2018
- Mündliche Anhörung: 07.01.2019  
Bitte melden Sie sich bis zum 31.12.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.12.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Ingenolmebutat%20-%202018-09-01-D-378>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ingenolmebutat - 2018-09-01-D-378*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.01.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.12.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Februar 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.01.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/58/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.01.2019 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Ingenolmebutat**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
LEO Pharma GmbH	21.12.2018
Almirall Hermal GmbH	17.12.2018
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	12.12.2018
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	21.12.2018
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	21.12.2018
Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V.	24.12.2018
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	24.12.2018

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>LEO Pharma GmbH</b>						
Hutt, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bastian, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Greiner, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Macheleidt, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
<b>Almirall Hermal GmbH</b>						
Melzer, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dorn, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</b>						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)</b>						
Rybak, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>v Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V.</b>						
von Kiedrowski, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: LEO Pharma GmbH

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Ingenolmebutat Gel/Picato®
Stellungnahme von	LEO Pharma GmbH Frankfurter Straße 233, A3 63263 Neu-Isenburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zusammenfassung:</b></p> <p>LEO Pharma hat im Dossier eine Auswertung vorgenommen, welche auf dem fachinformationskonformen Vergleich der Interventionen auf Basis je eines Therapiezyklus zum Zeitpunkt des optimalen Therapieeffekts beruht (Woche 8 für Ingenolmebutat und Woche 17 für Diclofenac-Hyaluronsäure). Dieses Vorgehen ist valide und spiegelt die Behandlungsrealität wieder. Die Auswertung ist zumindest unterstützend zur IQWiG Evaluation bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Ebenso sind aus Sicht von LEO Pharma die Aspekte Therapie- und Studienabbruch aufgrund UE bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, da auch sie patientenrelevant, real und messbar sind.</p> <p>Die in den Leitlinien berücksichtigten Wirksamkeits-Endpunkte „partielle Abheilungsrate“ und „Reduktion der Anzahl der Läsionen“ sind ebenfalls patientenrelevant und müssen berücksichtigt werden.</p> <p>Bei Berücksichtigung dieser Aspekte sieht LEO Pharma einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>LEO Pharma weist darauf hin, dass die (chirurgische) Kryotherapie keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie für Ingenolmebutat darstellt und somit nicht benannt werden sollte.</p> <p>Für die Behandlung der Aktinischen Keratose stehen grundsätzlich zwar eine Vielzahl unterschiedlicher Behandlungsverfahren zur Verfügung, die aber in topisch pharmakologische und physikalisch/chirurgische Verfahren getrennt werden müssen. Während die physikalisch/chirurgischen Verfahren (z.B.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kürettage, Kryo-, Exzisions- und Lasertherapie) auf die Entfernung der isolierten Läsion ausgerichtet sind, wird bei den topischen Therapien (z.B. Pharmakotherapie, chemisches Peeling und photodynamische Therapie) üblicherweise feldgerichtet behandelt (DKH 2018).</p> <p>Da es sich bei Ingenolmebutat gemäß Fachinformation um eine feldgerichtete Therapie handelt, ist nur ein entsprechender Therapieansatz auch als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.</p> <p>Zusätzlich sei darauf hingewiesen, dass läsionsgerichtete physikalische Verfahren wie Kryotherapie oder Kürettagen keine standardisierten Therapieformen sind. Der Einsatz dieser Techniken hängt von der Geräteausstattung der niedergelassenen Praxis und der Erfolg der Therapie vom handwerklichen Geschick und der Erfahrung des behandelnden Arztes ab (DKH 2018).</p> <p>Aus den prinzipiellen Unterschieden der Therapieformen sowie dem nicht standardisierten Einsatz scheiden läsionsgerichtete, ablativ Verfahren wie die Kryotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ingenolmebutat aus.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36, Zeile 9f  S.37 Zeile 5f	<p><b>Anmerkung 1:</b> Auswahl der Analysezeitpunkte <b>IQWiG Dossierbewertung</b></p> <p>Das IQWiG zieht zur Herleitung des Zusatznutzens den Auswertungszeitraum „Ingenolmebutat-Arm zu Woche 17 (unabhängig von der Anzahl der Behandlungszyklen) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17“ heran“.</p> <p>„a) vollständige Rückbildung für Ingenolmebutat-Arm nach 1 Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17</p> <p>b) vollständige Rückbildung für Ingenolmebutat-Arm nach 1 Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8) und nach 2 Behandlungszyklen (Be-gutachtung zu Woche 17) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17</p> <p>c) vollständige Rückbildung für Ingenolmebutat-Arm zu Woche 17 (unabhängig von der Anzahl der Behandlungszyklen) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17</p> <p>d) vollständige Rückbildung für Ingenolmebutat-Arm nach ausschließlich 1 Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 17) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Während der Studiendauer von 120 Tagen (17 Wochen) haben die Patienten im Ingenolmebutat-Arm abhängig vom Ansprechen auf die Therapie zu Woche 8 jeweils ein oder zwei Ingenolmebutat-Behandlungszyklen erhalten, während Patienten im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm je einen Behandlungszyklus durchliefen. Entsprechend der Angaben in der jeweiligen Fachinformation sollte Ingenolmebutat einmal täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen bzw. im Vergleichsarm Diclofenac-Hyaluronsäure zweimal täglich für 90 Tage auf die zu behandelnde Hautoberfläche aufgetragen werden. Patienten des Ingenolmebutat-Arms, bei denen zu Woche 8 keine vollständige Rückbildung der Läsionen vorlag, wurden im Anschluss in einem zweiten Zyklus mit Ingenolmebutat weiterbehandelt. In der Studie wurde als primärer Endpunkt die vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen nach einem Behandlungszyklus erhoben; dieser wurde im Ingenolmebutat-Arm</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>[...] Deswegen soll die Operationalisierung gewählt werden, welche den maximalen und möglichst gleich langen Beobachtungszeitraum für beide Studienarme abdeckt [...] Bei den Vergleichen a) und b) sind zudem keine gleichen Beobachtungszeiträume gegeben [...] wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen über den Vergleich c) eingeschlossen.“</i></p> <p><b>Position LEO Pharma</b></p> <p>Die unterschiedlichen Wirkmechanismen der beiden untersuchten Therapien manifestieren sich in unterschiedlichen Anwendungshäufigkeiten, Anwendungsdauern und behandlungsfreier Nachbeobachtungszeit. Somit wird grundsätzlich ein vollständig verzerrungsfreier Vergleich der beiden unterschiedlichen Interventionen erschwert.</p> <p>Für die Auswertung ist aber neben statistischen Kriterien der gleichlangen Beobachtungsdauer auch die zulassungskonforme Behandlungsrealität relevant. Die Behandlung gemäß Fachinformation ist für die Erreichung eines optimalen Behandlungserfolges zentral. Daher hat LEO Pharma primär eine auf die zugelassene Fachinformation der beiden Interventionen abgestimmte Beobachtungsdauer für den Vergleich im Dossier herangezogen. Grundsätzlich kommen aber beide Betrachtungsweise (LEO Pharma und IQWiG) zu vergleichbaren Ergebnissen.</p>	<p>der Studie primär zu Woche 8 und im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17 beurteilt. Des Weiteren wurden die Gesamtmortalität sowie Endpunkte der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen zu Woche 8 und Woche 17 erfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird primär auf die Ergebnisse der Studie zu Woche 17 abgestellt und die ausschließlich für den Ingenolmebutat-Arm zu Woche 8 erhobenen Daten ggf. ergänzend mit abgebildet.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Fachinformation war bereits maßgeblich bei der Erstellung des Studienprotokolls, da es sich bei der direktvergleichenden Untersuchung um eine Phase IV Studie handelt, die keine Abweichung vom Zulassungstext vorsieht. Es erscheint uns therapeutisch begründbar wenn der Direktvergleich auf Studienzeitpunkten beruht, von dem beide Zulassungstexte ausweisen, dass es sich um den Zeitpunkt mit optimalem therapeutischem Effekt handelt.</p> <p>So weist die Fachinformation Ingenolmebutat aus: <i>„Der optimale therapeutische Effekt kann etwa 8 Wochen nach der Behandlung beurteilt werden“</i> (LEO Pharma 2017). In der Fachinformation Solaraze® heißt es: <i>„Die Anwendungsdauer beträgt normalerweise 60 bis 90 Tage. Die größte Wirkung wurde bei Behandlungszeiten am oberen Ende dieses Zeitraums beobachtet. Eine vollständige Heilung der Läsion(en) bzw. eine optimale therapeutische Wirkung kann unter Umständen erst in einem Zeitraum von 30 Tagen nach abgeschlossener Therapie eintreten.“</i> (Almirall Hermal 2018)</p> <p>Demgemäß war dieser Vergleich auch der primäre Endpunkt der Studie und wurde so publiziert. Diese spezifischen Parameter einer fachgerechten zulassungskonformen Anwendung sind zu berücksichtigen, um die optimale Wirksamkeit beider Therapien auch statistisch vergleichen zu können. Dieser Vergleich spiegelt auch die erlebte Behandlungsrealität für den Patienten wieder.</p> <p>Zusammengefasst wird ersichtlich, dass diese Herangehensweise</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>valide ist. Sie sollte zumindest unterstützend zur IQWiG Herangehensweise bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Der vom IQWiG favorisierte Vergleich mit einer maximalen und gleichlangen Beobachtungsdauer von 17 Wochen berücksichtigt die primär von der Fachinformation vorgesehene Umsetzung der Therapie nur zum Teil.</p> <p>Darüber hinaus wird die unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeit von 117 Tagen bei einmalige Behandlung mit Ingenolmebutat (LEO Pharma 2017; Stockfleth et al. 2018) gegenüber der von 30 Tagen bei Diclofenac Hyaluronsäure ignoriert (Almirall Hermal 2018; Dermapharm 2016; Stockfleth et al. 2018). Dies kann zu einer Verzerrung der Wirksamkeitsanalyse zuungunsten von Ingenolmebutat führen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>LEO Pharma schlägt vor, den Vergleich, welcher auf einem zulassungskonformen Behandlungszyklus beruht, zusätzlich zur IQWiG Analyse zu berücksichtigen, d.h. supportive Berücksichtigung der Wirksamkeit für den Auswertungszeitraum „Ingenolmebutat-Arm nach 1 Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17“.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.39 Zeile 11 ff	<p><b>Anmerkung 2:</b> Bewertung der Verträglichkeitsendpunkte  <b>IQWiG Dossierbewertung</b></p> <p>Das IQWiG schließt die Endpunkte Therapie-/Studienabbruch wegen UEs nicht in seine Betrachtung ein.</p> <p><i>Studienabbruch wegen UEs: nicht eingeschlossen [...] ausschließlich der Therapieabbruch herangezogen, die Daten für diesen Endpunkt sind jedoch aus dem folgenden Grund nicht verwertbar: [...] Ingenolmebutat wird an 3 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wohingegen die Anwendung mit Diclofenac-Hyaluronsäure über 90 Tage durchgeführt wird. Gleichzeitig zeigt sich aus den Studiendaten, dass die UEs im Ingenolmebutat-Arm auch nach dem Abschluss der 3-tägigen Therapie weiter auftreten. [...] Treten solche relevanten Ereignisse nach dem Abschluss der Therapie im Ingenolmebutat-Arm auf, können die Patientinnen und Patienten die Therapie in der vorliegenden Situation nicht mehr abbrechen, weil die Therapie bereits abgeschlossen ist. Diese besondere Datensituation führt dazu, dass die Daten zu dem Endpunkt Abbruch wegen UEs nicht verwertbar sind. Zusätzlich zum Therapieabbruch wegen UEs legt der pU eine Auswertung zum Studienabbruch wegen UEs vor. Dieser Endpunkt ist in der vorliegenden Konstellation unterschiedlicher Therapiedauern für die Erfassung aller patientenrelevanter Abbrüche wegen UEs ebenfalls nicht geeignet. Es bleibt unklar, warum ein Patient, dessen Therapie bereits abgeschlossen ist, eine Studie wegen eines UE noch abbrechen sollte.</i></p>	<p>Die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE sind aufgrund der unterschiedlichen Applikationsdauern von Ingenolmebutat (3 Tage) gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure (90 Tage) nicht verwertbar.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Position LEO Pharma</b></p> <p>Wie in Anmerkung 1 dargestellt, ist für die Bewertung von Wirksamkeits- als auch Verträglichkeitsendpunkten die tatsächliche Behandlungsrealität zu berücksichtigen. Diese wird durch eine fachinformationsgemäße Anwendung der Behandlungen abgebildet. Das IQWiG begründet die Nichtbewertbarkeit der Endpunkte Therapie- und Studienabbruch wegen UEs mit den unterschiedlichen Therapiedauern der untersuchten Wirkstoffe bei fachinformationsgemäßer Anwendung.</p> <p>Aus Sicht von LEO Pharma hingegen sind die Therapie- und Studienabbrüche wegen UEs der in der Studie untersuchten unterschiedlichen Therapiedauern zu berücksichtigen, da sie sich auf die fachinformationsgerechte Anwendung stützen und somit die Behandlungsrealität widerspiegeln. Auftretende UEs während der Behandlung und nach Behandlungsende sind relevant und daraus resultierende Therapie- und Studienabbrüche sind für die Verträglichkeitsprüfung zu berücksichtigen. Zudem werden bei diesem Vergleich gleiche Zeiträume (17 Wochen) verglichen.</p> <p>Die grundsätzlichen Vorteile kürzerer Therapieformen, z.B. die in diesem Fall belegte Reduktion von Abbruchraten aufgrund UE dürfen nicht einfach mit dem Hinweis auf Therapie-immanente Aspekte abgelehnt werden.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dies würde dazu führen, dass diese für den Patienten realen Ereignisse ignoriert würden. Abschließend sei angemerkt das der Therapieabbruch aufgrund UE sehr wohl auch im Kostenvergleich relevant und real für das GKV-System sind.  <b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Therapie- und Studienabbruch wegen UEs sind in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	
S.37 Zeile 23	<b>Anmerkung 3:</b> Akzeptanz der Endpunkte partielle Abheilungsrate und prozentuelle Veränderung in der Anzahl der Läsionen  <b>IQWiG Dossierbewertung</b> Das IQWiG befindet die „partielle Abheilungsrate“ und „prozentuelle Veränderung in der Anzahl der Läsionen“ als nicht patientenrelevant.  <i>„Im Gegensatz zu dem Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen messen die Endpunkte partielle Abheilungsrate (definiert als die Rückbildung von ≥ 75 % der Läsionen in der Behandlungsfläche) und prozentuelle Veränderung in der Anzahl der Läsionen nur eine partielle Rückbildung der Läsionen. Diese Endpunkte erlauben zum einen keine Rückschlüsse dazu, ob und wie belastend die</i>	<i>Partielle Abheilung, Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen</i>  Die Endpunkte „partielle Abheilung“ - definiert als die Rückbildung von ≥ 75 % der Läsionen in der Behandlungsfläche - sowie „prozentuelle Veränderung in der Anzahl der Läsionen“ messen eine partielle Rückbildung der aktinischen Keratosen. Für die Nutzenbewertung wird für diese beiden Endpunkte (analog zu Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen) jeweils die Auswertung des Vergleichs für Ingenolmebutat zu Woche 17 unabhängig von der Anzahl der Behandlungszyklen gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure zu Woche 17 berücksichtigt. Es zeigt sich sowohl für den Endpunkt „partielles Abheilen“ als auch für den

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>verbleibenden sichtbaren Läsionen für die Patientinnen und Patienten sind. Zum anderen ist es unklar, welche Bedeutung eine partielle Rückbildung für das Risiko der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms hat. Durch eine vollständige Rückbildung der Läsionen ist im Gegensatz zu der partiellen Rückbildung zumindest bis zum Wiederauftreten der Läsionen die Progression zu einem Plattenepithelkarzinom für alle betroffenen Stellen aufgehalten.“</i></p> <p><b>Position LEO Pharma</b></p> <p>Ein wesentliches Therapieziel der Behandlung von aktinischen Keratosen ist die Anzahl der Läsionen zu reduzieren und damit das individuelle Risiko für den Patienten, das von jeder einzelnen Läsion ausgeht, zu vermeiden. Dies ist im Einklang mit der aktuellen S3-Leitlinie (Konsultationsfassung) vom Dezember 2018 (DKH 2018).</p> <p>Die evidenzbasierte Leitlinie (Konsultationsfassung) bezieht daher Untersuchungen, die kritische Effektivitätspunkte berichten mit ein. Es sind dies gemäß Leitlinie u.a. : 1. <i>Komplettes Ansprechen</i> (definiert als Abheilung aller Läsionen [...]), 2. <i>Teilansprechen</i> (definiert als Abheilung von mehr als 75% der Läsionen [...]) und 3. <i>Mittlere Läsionsreduktion</i> [...] (ausgedrückt in absoluten Zahlen oder Prozentsätzen). Exakt diese Endpunkte wurde in der hier vorliegenden Studie erhoben, sie besitzen Patientenrelevanz und klinische Relevanz und müssen betrachtet werden.</p>	<p>Endpunkt „Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ingenolmebutat. Ungeachtet dessen erlauben diese Endpunkte keine Rückschlüsse auf die konkreten Auswirkungen verbleibender sichtbarer Läsionen für die betroffenen Patienten. Es bleibt offen, welche Bedeutung eine partielle Rückbildung für das Risiko der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms hat. Für den Endpunkt „partielle Abheilung“ ist zudem die Rationale für die gewählte Schwelle von 75 % abgeheilter Läsionen unklar. Insgesamt ist die Bedeutung der Ergebnisse für die beiden Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung unklar.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Endpunkte „partielle Abheilungsrate“ und „prozentuelle Veränderung in der Anzahl der Läsionen“ sind in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
S.45 Zeile 26-31 und Zeile 33ff  S.46 Zeile 1-8, 12-16, 32ff	<p><b>Anmerkung 4:</b> Überschätzung der Zielpopulation <b>IQWiG Dossierbewertung</b></p> <p>Das IQWiG findet die Berechnung der Zielpopulation nachvollziehbar, sieht aber methodische Fehler die zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.</p> <p><i>„Überschätzung: Gesamtbevölkerung Deutschlands statt Teilpopulation der Erwachsene [...] Der Einschluss von Kindern und Jugendlichen trägt zur Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation bei. [...]“</i></p> <p><i>Unterschiede zwischen Studienpopulationen und Zielpopulation [...] So wird in der Publikation von Augustin et al. (2011) [14] auf ein Fehlerpotenzial durch die Rekrutierung [...] hingewiesen [...] Aussagen über Personen nicht möglich, die nicht an einem Hautkrebsscreening teilnehmen wollten, älter als 70 Jahre und / oder nicht angestellt waren. [...] Dissertation von Guthier (2011) [...] Altersverteilung der Studienteilnehmer, die von der Altersverteilung in der deutschen Bevölkerung [18] abweicht.“</i></p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, ist jedoch mit Unsicherheiten versehen. Die Festlegung der Untergrenze erfolgt analog zum Erstbeschluss unter der Annahme, dass der Anteil der Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an allen erwachsenen Patienten mit aktinischen Keratosen ca. 80 % beträgt, während die Obergrenze einen Anteil von 90 % abbildet.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>„Für Ingenolmebutat kommen ausschließlich Patientinnen und Patienten mit gestellter Diagnose infrage. Informationen zur Schätzung der Anzahl dieser Patientinnen und Patienten sind einer Publikation von Schäfer et al. (2014) [19] zu entnehmen.“</p> <p>„schließt der pU bei der Herleitung der Patientenzahlen Patientinnen und Patienten mit allen Formen aktinischer Keratosen in die Zielpopulation ein. [...] die vom pU im Dossier angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eine Überschätzung darstellt.“</p> <p><b><u>Position LEO Pharma</u></b></p> <p>LEO Pharma legt, unter Berücksichtigung der Anmerkungen des IQWiG, eine aktualisierte Berechnung der Zielpopulation vor.</p> <p>Der prozentuale Anteil der GKV-Versicherten im Jahr 2016 wurde auf Grundlage der Gesamtbevölkerung des Jahres 2016 bestimmt und betrug 86,53 % und erhöhte sich zum Jahr 2018 um 1,9 %(<b>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.1</b>).</p> <p>Tabelle 1: Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung</p> <table border="1" data-bbox="282 1177 1158 1377"> <thead> <tr> <th>Jahr</th> <th>Gesamtbevölkerung</th> <th>GKV-Versicherte</th> <th>Anteil GKV-Versicherter [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2016</td> <td>82521653<sup>1</sup></td> <td>71405000<sup>2</sup></td> <td>86,53</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>82887000<sup>3</sup></td> <td>72802098<sup>4</sup></td> <td>87,83</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zunahme der GKV-Versicherten um</td> <td>1,9</td> </tr> </tbody> </table>	Jahr	Gesamtbevölkerung	GKV-Versicherte	Anteil GKV-Versicherter [%]	2016	82521653 <sup>1</sup>	71405000 <sup>2</sup>	86,53	2018	82887000 <sup>3</sup>	72802098 <sup>4</sup>	87,83	Zunahme der GKV-Versicherten um			1,9	
Jahr	Gesamtbevölkerung	GKV-Versicherte	Anteil GKV-Versicherter [%]															
2016	82521653 <sup>1</sup>	71405000 <sup>2</sup>	86,53															
2018	82887000 <sup>3</sup>	72802098 <sup>4</sup>	87,83															
Zunahme der GKV-Versicherten um			1,9															

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>1: DESTATIS 2018b ; 2: BMG 2018a; 3: DESTATIS 2018a 4: BMG 2018b</p> <p>Ingenolmebutat ist indiziert für die topische Behandlung von nicht HK/HT AK bei Erwachsenen (LEO Pharma 2017). Die Bestimmung der erwachsenen GKV-Teilpopulation im Jahr 2016 wurde auf Grundlage der Altersstruktur der Bevölkerungsvorausberechnung der Variante G1-L1-W2015 durchgeführt. Die Prävalenz der diagnostizierten AK-Fälle wurde Schäfer et al. entnommen. Auf Basis der Publikation von Hensen et al. wurde die Schätzung des IQWiG bezüglich der AK Lokalisation übernommen (<b>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.</b>2).</p> <p>Tabelle 2: Schätzung der Zielpopulation</p> <table border="1" data-bbox="280 943 1151 1394"> <thead> <tr> <th colspan="2">Schätzung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2016<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtbevölkerung</td> <td>82.753.000</td> </tr> <tr> <td>0-20 Jahre</td> <td>15.091.000</td> </tr> <tr> <td>15-20 Jahre</td> <td>4.149.000</td> </tr> <tr> <td>18-20 Jahre</td> <td>2.489.400</td> </tr> <tr> <td>≥18 Jahre</td> <td>70.151.400</td> </tr> <tr> <td>GKV-Versicherte ≥18 Jahre<sup>2</sup></td> <td>60.701.168</td> </tr> <tr> <td>Prävalenz nach Schäfer<sup>3</sup></td> <td><b>1.092.621</b></td> </tr> <tr> <td>Lokalisation Gesicht und/oder Kopfhaut<sup>4</sup></td> <td>76,5 - 91,6 %</td> </tr> <tr> <td>Lokalisation Stamm und/oder Extremitäten<sup>5</sup></td> <td>8,4 - 23,5 %</td> </tr> </tbody> </table>	Schätzung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2016 <sup>1</sup>		Gesamtbevölkerung	82.753.000	0-20 Jahre	15.091.000	15-20 Jahre	4.149.000	18-20 Jahre	2.489.400	≥18 Jahre	70.151.400	GKV-Versicherte ≥18 Jahre <sup>2</sup>	60.701.168	Prävalenz nach Schäfer <sup>3</sup>	<b>1.092.621</b>	Lokalisation Gesicht und/oder Kopfhaut <sup>4</sup>	76,5 - 91,6 %	Lokalisation Stamm und/oder Extremitäten <sup>5</sup>	8,4 - 23,5 %	
Schätzung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2016 <sup>1</sup>																						
Gesamtbevölkerung	82.753.000																					
0-20 Jahre	15.091.000																					
15-20 Jahre	4.149.000																					
18-20 Jahre	2.489.400																					
≥18 Jahre	70.151.400																					
GKV-Versicherte ≥18 Jahre <sup>2</sup>	60.701.168																					
Prävalenz nach Schäfer <sup>3</sup>	<b>1.092.621</b>																					
Lokalisation Gesicht und/oder Kopfhaut <sup>4</sup>	76,5 - 91,6 %																					
Lokalisation Stamm und/oder Extremitäten <sup>5</sup>	8,4 - 23,5 %																					

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="282 536 1160 833"> <tr> <td colspan="2"><b>Schätzung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2018<sup>6</sup></b></td> </tr> <tr> <td>Prävalenz nach Schäfer<sup>3</sup></td> <td><b>1.113.589</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p>1: Ausführliche Ergebnisse der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland (G1-L1-W2015) (DESTATIS 2017); 2: Anteil GKV-Versicherter = 86,53 % (siehe <b>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.</b>); 3: Schäfer et al. 2014 =1.8 %; 4: Zwischen 76,5 - 91,6 % (IQWiG 2018); 5: Zwischen 8,4 - 23,5 % (IQWiG 2018) 6: Zunahme der GKV-Versicherten um 1,9 % (siehe <b>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.</b>)</p> </td> </tr> </table> <p>Die Schätzung der GKV-Zielpopulation unterliegt nicht quantifizierbaren Faktoren, welche zu einer Überschätzung der tatsächlichen Populationsgröße führen.</p> <p>Diese sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Verwendung der nicht AK exklusiven ICD-10 Diagnosen L57.0 und D04 in der Auswertung von Krankenkassendaten durch Schäfer et al.</li> <li>• Unsicherheiten bezüglich der Lokalisationsbestimmung auf der Basis Hensen et al.             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ fehlenden Eingrenzung der Studienpopulation auf Patientinnen und Patienten mit nicht HK/HT AK</li> <li>○ dem Ausschluss von Erwachsenen unter 40 Jahren</li> </ul> </li> </ul> <p>Bei Patienten unter 60 Jahren wurde eine Prävalenz unterhalb von</p>	<b>Schätzung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2018<sup>6</sup></b>		Prävalenz nach Schäfer <sup>3</sup>	<b>1.113.589</b>	<p>1: Ausführliche Ergebnisse der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland (G1-L1-W2015) (DESTATIS 2017); 2: Anteil GKV-Versicherter = 86,53 % (siehe <b>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.</b>); 3: Schäfer et al. 2014 =1.8 %; 4: Zwischen 76,5 - 91,6 % (IQWiG 2018); 5: Zwischen 8,4 - 23,5 % (IQWiG 2018) 6: Zunahme der GKV-Versicherten um 1,9 % (siehe <b>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.</b>)</p>		
<b>Schätzung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2018<sup>6</sup></b>								
Prävalenz nach Schäfer <sup>3</sup>	<b>1.113.589</b>							
<p>1: Ausführliche Ergebnisse der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland (G1-L1-W2015) (DESTATIS 2017); 2: Anteil GKV-Versicherter = 86,53 % (siehe <b>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.</b>); 3: Schäfer et al. 2014 =1.8 %; 4: Zwischen 76,5 - 91,6 % (IQWiG 2018); 5: Zwischen 8,4 - 23,5 % (IQWiG 2018) 6: Zunahme der GKV-Versicherten um 1,9 % (siehe <b>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.</b>)</p>								

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1.5 % bestimmt wurde, welche mit zunehmenden Alter stark ansteigt (Schäfer et al. 2014). Da der prozentuale Anteil der Erwachsenen zwischen 18-40 Jahren im Jahr 2016 32,7 % der erwachsenen Gesamtpopulation betrug (DESTATIS 2017), tendiert diese Unsicherheit in die Richtung einer nicht quantifizierbaren Überschätzung. Weiterhin wurde bereits im Dossier dargelegt, dass die Gesamtpopulation von Patienten mit nicht-HK/HT AK zwischen 89 % und 97 % der Gesamtpopulation liegt, aber hierbei Unsicherheiten bezüglich nicht zugelassener Anwendungsbereiche (nicht in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen) vorliegen und nicht verlässlich zu quantifizieren sind, jedoch auf einen einstelligen Prozentbereich geschätzt werden (LEO Pharma 2018).</p> <p>Somit ergibt sich für das Jahr 2018 eine obere Grenze der GKV-Zielpopulation von 1.113.589.</p> <p>Aktuelle GKV-Verschreibungsdaten (430.493) des Jahres 2018 (IQVIA 2018) erlauben eine Größenschätzung der aktuell mit topischen Medikamenten (Actikerall®, Aldara®, Efudix®, Luxerm®, Solacutan®, Solaraze®, Picato®, Zyclara®) behandelten AK Patienten. Nach einer Extrapolation der 10-Monatsdaten auf 12 Monate ergeben sich für das Gesamtjahr 2018 624.582 Packungen (ohne Reimporte 516.592 Packungen).</p> <p>Unter der Annahme, dass jeder Patient nur eine Packung verschrieben bekommt, deutet dies eher auf eine niedrigere</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenzahl hin als die Berechnung nach Schäfer et al. 2014</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b> Berücksichtigung der aktualisierten Berechnung für die Bestimmung der GKV-Zielpopulation.</p>	
S. 31 Zeile 19ff	<p><b><u>Anmerkung 5:</u></b> Interaktions-p-Wert für Endpunkt SUEs <b>IQWiG Dossierbewertung</b></p> <p>Das IQWiG sieht eine Inkonsistenz in der Darstellung der Interaktions-p-Werte für den Endpunkt SUEs.</p> <p><i>„Für den Endpunkt SUEs gibt der pU ausschließlich für das Subgruppenmerkmal Länder einen Interaktions-p-Wert an, da laut dem pU für die übrigen Merkmale in mindestens einer Subgruppe keine Effektschätzung vorlag. Diese Begründung widerspricht sowohl der vom pU beschriebenen Methodik, als auch dem für die Nutzenbewertung üblichen Vorgehen: Insgesamt gab es 19 Patientinnen und Patienten mit SUEs, wodurch bei Subgruppenmerkmalen mit 2 Ausprägungen in einer Subgruppe in jedem Fall mindestens 10 Ereignisse eingetreten sein müssen. Es ist nicht möglich, Interaktions-p-Werte für den Endpunkt SUEs durch eigene Berechnungen zu ermitteln.“</i></p> <p><b>Position LEO Pharma</b></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>LEO Pharma liefert die im Dossier nicht dargestellten Interaktions-p-Werte für schwerwiegende UE in der nachfolgenden <b>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden..</b> Für keines der Subgruppenmerkmale ergab sich eine signifikante Effektmodifikation (<math>p &lt; 0,05</math>). Damit entfällt eine detaillierte Darstellung der einzelnen Subgruppen.</p> <p>Tabelle 1 : Interaktionstest der Subgruppenanalysen für schwerwiegende UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="282 916 1158 1377"> <thead> <tr> <th>Merkmal</th> <th>Subgruppen</th> <th>Interaktionstest (p-Wert)<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Schwerwiegende UE zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b></td> </tr> <tr> <td>Anatomische Region</td> <td>Gesicht; Kopfhaut</td> <td>0,1489</td> </tr> <tr> <td>Altersgruppen</td> <td>&lt;65; ≥65 Jahre</td> <td>0,1054</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td>männlich; weiblich</td> <td>0,0889</td> </tr> <tr> <td>Fitzpatrick Hauttyp</td> <td>0<sup>2</sup>; I; II; III; IV</td> <td>0,1799</td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Läsionen bei Baseline</td> <td>&lt;6; ≥6</td> <td>0,8399</td> </tr> </tbody> </table>	Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) <sup>1</sup>	<b>Schwerwiegende UE zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>			Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,1489	Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,1054	Geschlecht	männlich; weiblich	0,0889	Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	0,1799	Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,8399	
Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) <sup>1</sup>																					
<b>Schwerwiegende UE zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>																							
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,1489																					
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,1054																					
Geschlecht	männlich; weiblich	0,0889																					
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	0,1799																					
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,8399																					

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> <p><sup>1</sup>: Für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>2</sup>: Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und wird deshalb als Hauttyp 0 ausgewiesen.</p> </div> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine Änderung vorgeschlagen.</p>	
S. 30 Zeile 13ff	<p><b>Anmerkung 6:</b> Analysemethodik dichotomer Wirksamkeitsendpunkte</p> <p><b>IQWiG Dossierbewertung</b></p> <p>Das IQWiG findet Diskrepanzen in den präsentierten Odds Ratio im Studienbericht und Modul 4A des Dossiers und schlussfolgert, dass auch das relative Risiko nicht mit den angegebenen Adjustierungsfaktoren geschätzt wurde.</p> <p><i>„Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.2.1) die Analyseart zur Auswertung [...] für dichotome Endpunkte[...] insbesondere für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 [...] über ein logistisches Regressionsmodell mit den Adjustierungsfaktoren anatomische Lage der Läsionen sowie Studienzentrums durchzuführen. Dies entspricht der im Studienbericht der Studie LP0041-1120 geplanten Auswertung. Allerdings unterscheiden sich die Ergebnisse der Effektschätzung für das Odds Ratio zwischen den Angaben im Modul 4 A und im Studienbericht. Eine Erklärung für die Diskrepanz liefert der pU nicht. Es ist somit</i></p>	Auch die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>davon auszugehen, dass auch das relative Risiko nicht über ein Regressionsmodell mit den angegebenen, geplanten Adjustierungsfaktoren geschätzt wurde und die Wahl des verwendeten statistischen Modells unklar bleibt.“</i></p> <p><b>Position LEO Pharma</b></p> <p>Im Dossier wurden für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte nicht adjustierte Effektschätzer (OR, RR, RD, Mittelwertdifferenz und standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedge's g) angegeben.</p> <p>Im Vergleich der adjustierten OR zu nicht adjustierter OR des Endpunktes vollständige Abheilung (Tabelle 4) und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Tabelle5) sind keine klinisch relevanten Unterschiede für die Auswertungszeiträume „Ingenolmebutat-Arm nach einem Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17“ und „vollständige Rückbildung für Ingenolmebutat-Arm zu Woche 17 (unabhängig von der Anzahl der Behandlungszyklen) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17“ festzustellen. Die adjustierten Effektschätzer für alle weiteren Auswertungszeiträume der Endpunkte vollständige Abheilung (Tabelle 2), partielle Abheilung (Tabelle 3) und die Sicherheitsendpunkte (Tabelle 4) sind im Anhang dargestellt.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<p>Tabelle 4: Ergebnisse für vollständige Abheilung aus RCT<sup>1</sup> mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="282 611 1137 1066"> <thead> <tr> <th>Ingenolmebutat</th> <th>Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>2</sup></th> <th colspan="2">Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>2</sup></th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th>OR<sup>3</sup> [95 % KI]</th> <th>OR<sup>4</sup> [95 % KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;"><b>Primärer Auswertungszeitpunkt Woche 8 Ingenolmebutat</b></td> </tr> <tr> <td>88/255 (34,5)</td> <td>58/247 (23,5)</td> <td>1,72 [1,16; 2,54]</td> <td>1,79 [1,18; 2,71]</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;"><b>Kombination B: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt/zwei Behandlungen)</b></td> </tr> <tr> <td>136/255 (53,3)</td> <td>58/247 (23,5)</td> <td>3,72 [2,54; 5,46]</td> <td>4,36 [2,86; 6,64]</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <sup>1</sup>: alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt; <sup>2</sup>: Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>3</sup>: nicht adjustierten Effektschätzer <sup>4</sup>: Effektschätzern adjustiert für Behandlung, anatomischer Lage der Läsionen und Studienzentrum. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio                 </td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 5: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="282 1201 1137 1374"> <thead> <tr> <th>Ingenolmebutat</th> <th>Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>2</sup></th> <th colspan="2">Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th>OR<sup>2</sup> [95 % KI]</th> <th>OR<sup>3</sup> [95 % KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">SUEs</td> </tr> </tbody> </table>	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>2</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>2</sup>		n/N (%)	n/N (%)	OR <sup>3</sup> [95 % KI]	OR <sup>4</sup> [95 % KI]	<b>Primärer Auswertungszeitpunkt Woche 8 Ingenolmebutat</b>				88/255 (34,5)	58/247 (23,5)	1,72 [1,16; 2,54]	1,79 [1,18; 2,71]	<b>Kombination B: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt/zwei Behandlungen)</b>				136/255 (53,3)	58/247 (23,5)	3,72 [2,54; 5,46]	4,36 [2,86; 6,64]	<sup>1</sup> : alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt; <sup>2</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>3</sup> : nicht adjustierten Effektschätzer <sup>4</sup> : Effektschätzern adjustiert für Behandlung, anatomischer Lage der Läsionen und Studienzentrum. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio				Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>2</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		n/N (%)	n/N (%)	OR <sup>2</sup> [95 % KI]	OR <sup>3</sup> [95 % KI]	SUEs				
Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>2</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>2</sup>																																								
n/N (%)	n/N (%)	OR <sup>3</sup> [95 % KI]	OR <sup>4</sup> [95 % KI]																																							
<b>Primärer Auswertungszeitpunkt Woche 8 Ingenolmebutat</b>																																										
88/255 (34,5)	58/247 (23,5)	1,72 [1,16; 2,54]	1,79 [1,18; 2,71]																																							
<b>Kombination B: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt/zwei Behandlungen)</b>																																										
136/255 (53,3)	58/247 (23,5)	3,72 [2,54; 5,46]	4,36 [2,86; 6,64]																																							
<sup>1</sup> : alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt; <sup>2</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>3</sup> : nicht adjustierten Effektschätzer <sup>4</sup> : Effektschätzern adjustiert für Behandlung, anatomischer Lage der Läsionen und Studienzentrum. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio																																										
Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>2</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>																																								
n/N (%)	n/N (%)	OR <sup>2</sup> [95 % KI]	OR <sup>3</sup> [95 % KI]																																							
SUEs																																										

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	9/247 (3,6)	10/234 (4,3)	0,85 [0,34; 2,12]	0,85 [0,34; 2,14]	
	<sup>1</sup> : Auswertung des Ingenolmebutat- und Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>2</sup> : nicht adjustierter Effektschätzer; <sup>3</sup> : Effektschätzer adjustiert für Behandlung, anatomischer Lage der Läsionen und Studienzentrum. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio				
	<b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine Änderung vorgeschlagen.				

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Almirall Hermal 2018. *Fachinformation Solaraze® 3% Gel (Stand: Januar 2018): Wirkstoff: Diclofenac-Natrium*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007858>, abgerufen am: 25.06.2018.
2. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018a. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln* -. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Januar\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf), abgerufen am: 26.03.2018.
3. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018b. *Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung 2018*. Verfügbar unter: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=53798795&nummer=249&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=75974044](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=53798795&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=75974044), abgerufen am: 26.02.2018.
4. Dermapharm 2016. *Fachinformation Solacutan® Gel (Stand: August 2016): Wirkstoff: Diclofenac-Natrium*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021263>, abgerufen am: 25.06.2018.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *IQWiG-Berichte – Nr. 685: Ingenolmebutat (aktinische Keratose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2547/2018-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ingenolmebutat\\_D-378.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2547/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ingenolmebutat_D-378.pdf), abgerufen am: 12.12.2018.
6. IQVIA 2018. *GKV-Verschreibungsdaten, Datenstand: 01-10/2018. Vertraulich*.
7. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e. V. (DKH) 2018. *Konsultationsfassung S3-Leitlinie: Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Registernummer 032 - 022OL KF: Stand: 11.12.2018, gültig bis 06.02.2019*. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-022OLI\\_KF\\_S3\\_Aktinische\\_Keratose\\_und\\_Plattenepithelkarzinom\\_der\\_Haut\\_2018-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022OLI_KF_S3_Aktinische_Keratose_und_Plattenepithelkarzinom_der_Haut_2018-12.pdf), abgerufen am: 20.12.2018.
8. LEO Pharma 2017. *Fachinformation Picato® 150 Mikrogramm/g Gel (Stand Juli 2017)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014363>, abgerufen am: 25.06.2018.
9. LEO Pharma 2018. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 3A Aktinische Keratosen*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2545/2018-08-30\\_M3A\\_Ingenolmebutat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2545/2018-08-30_M3A_Ingenolmebutat.pdf), abgerufen am: 12.12.2018.
10. Schäfer I., Augustin M., Spehr C., Reusch M. und Kornek, T. 2014. *Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany--analysis of multisource data*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 28 (3), S. 309–313.
11. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017. *Ausführliche Ergebnisse der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland*. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060\\_Aktualisiert\\_5124207179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179004.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 26.03.2018.
12. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2018a. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 - Jahr 2018*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerung>

sstand/Tabellen/Zensus\_Geschlecht\_Staatsangehoerigkeit.html, abgerufen am: 12.12.2018.

13. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2018b. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag zum Quartalsende, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland*. Verfügbar unter: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=26C4B2232102E806C6E42D212709C917.tomcat\\_GO\\_1\\_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1533239068334&step=3](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=26C4B2232102E806C6E42D212709C917.tomcat_GO_1_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1533239068334&step=3), abgerufen am: 02.08.2017.
14. Stockfleth E., Harwood C. A., Serra-Guillén C., Larsson T., Oesterdal M. L. und Skov, T. 2018. *Phase IV head-to-head randomized controlled trial comparing ingenol mebutate 0.015% gel with diclofenac sodium 3% gel for the treatment of actinic keratosis on the face or scalp*. *The British journal of dermatology* 178 (2), S. 433–442.

Tabelle 2: Ergebnisse für vollständige Abheilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	
n/N (%)	n/N (%)	OR <sup>3</sup> [95 % KI]	OR <sup>4</sup> [95 % KI]
<b>Vollständige Abheilungsrate<sup>2</sup> zum primären Auswertungszeitpunkt Woche 8 Ingenolmebutat</b>			
88/255 (34,5)	58/247 (23,5)	1,72 [1,16; 2,54]	1,79 [1,18; 2,71]
<b>Kombination A: Woche 8 (eine Behandlung vollständig abgeheilt) und Woche 17 (zwei Behandlungen) Ingenolmebutat</b>			
136/255 (53,3)	58/247 (23,5)	3,72 [2,54; 5,46]	4,36 [2,86; 6,64]
<b>Kombination B: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt/zwei Behandlungen)</b>			
115/255 (45,1)	58/247 (23,5)	2,68 [1,82; 3,93]	3,04 [2,00; 4,62]
<b>Kombination C: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt) und Woche 8 Ingenolmebutat (eine Behandlung nicht vollständig abgeheilt)</b>			
67/255 (26,3)	58/247 (23,5)	1,16 [0,77; 1,74]	1,16 [0,75; 1,78]
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>2</sup> : alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt; <sup>3</sup> : nicht adjustierten Effektschätzer <sup>4</sup> : Effektschätzern adjustiert für Behandlung, anatomischer Lage der Läsionen und Studienzentrum. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio			

Tabelle 3: Ergebnisse für partielle Abheilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	
n/N (%)	n/N (%)	OR <sup>3</sup> [95 % KI]	OR <sup>4</sup> [95 % KI]
<b>Partielle Abheilung<sup>2</sup> zum primären Auswertungszeitpunkt Woche 8 Ingenolmebutat</b>			
147/255 (57,6)	107/247 (43,3)	1,78 [1,25; 2,54]	1,82 [1,26; 2,63]
<b>Kombination A: Woche 8 (eine Behandlung vollständig abgeheilt) und Woche 17 (zwei Behandlungen) Ingenolmebutat</b>			
184/255 (72,2)	107/247 (43,3)	3,39 [2,34; 4,92]	3,64 [2,46; 5,38]
<b>Kombination B: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt/zwei Behandlungen)</b>			
176/255 (69,0)	107/247 (43,3)	2,91 [2,02; 4,20]	3,19 [2,16; 4,70]
<b>Kombination C: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt) und Woche 8 Ingenolmebutat (eine Behandlung nicht vollständig abgeheilt)</b>			
139/255 (54,5)	107/247 (43,3)	1,57 [1,10; 2,23]	1,61 [1,11; 2,32]
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>2</sup> : alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt; <sup>3</sup> : nicht adjustierten Effektschätzer <sup>4</sup> : Effektschätzern adjustiert für Behandlung, anatomischer Lage der Läsionen und Studienzentrum. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio			

Tabelle 4: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ingenolmebutat	Diclofenac Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	
	n/N (%)	n/N (%)	OR <sup>3</sup> [95 % KI]	OR <sup>4</sup> [95 % KI]
<b>Unerwünschte Ereignisse zur Sicherheitsauswertung</b>				
Jegliche UE <sup>2</sup>	122/247 (49,4)	95/234 (40,6)	1,43 [ $<1,00$ ; 2,049]	1,50 [1,02; 2,20]
Jegliche UE (ohne LSR)	79/247 (32,0)	59/234 (25,2)	1,39 [0,94; 2,08]	1,44 [0,94; 2,19]
Schwere UE	18/247 (7,3)	12/234 (5,1)	1,45 [0,68; 3,09]	1,46 [0,67; 3,18]
Schwere UE (ohne LSR)	7/247 (2,8)	8/234 (3,4)	0,82 [0,29; 2,31]	0,83 [0,30; 2,35]
Schwerwiegende UE	9/247 (3,6)	10/234 (4,3)	0,85 [0,34; 2,12]	0,85 [0,34; 2,14]
Schwerwiegende UE (ohne LSR)	9/247 (3,6)	10/234 (4,3)	0,85 [0,34; 2,12]	0,85 [0,34; 2,14]
Therapieabbruch aufgrund von UE	7/247 (2,8)	19/234 (8,1)	0,33 [0,14; 0,80]	0,32 [0,13; 0,79]
Studienabbruch aufgrund von UE	6/247 (2,4)	17/234 (7,3)	0,32 [0,12; 0,82]	0,31 [0,12; 0,82]
Gesamtrate LSR (Tag 57)	52/247 (21,1)	39/234 (16,7)	1,33 [0,84; 2,11]	1,49 [0,88; 2,53]
Gesamtrate LSR (Tag 120)	59/247 (23,9)	45/234 (19,2)	1,32 [0,85; 2,04]	1,48 [0,90; 2,46]
<b>UE nach SOC zur Sicherheitsauswertung</b>				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3/247 (1,2)	0/234 (0,0)	6,71 [0,34; 130,7]	n. a.
Herzkrankungen	1/247 (0,4)	5/234 (2,1)	0,19 [0,02; 1,61]	0,19 [0,02; 1,67]
Augenerkrankungen	15/247 (6,1)	9/234 (3,8)	1,62 [0,69; 3,77]	1,60 [0,68; 3,75]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6/247 (2,4)	5/234 (2,1)	1,14 [0,34; 3,79]	1,13 [0,33; 3,86]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	61/247 (24,7)	48/234 (20,5)	1,27 [0,83; 1,95]	1,40 [0,86; 2,28]
Leber- und Gallenerkrankungen	1/247 (0,4)	0/234 (0,0)	2,85 [0,12; 70,41]	n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17/247 (6,9)	12/234 (5,1)	1,37 [0,64; 2,93]	1,35 [0,62; 2,93]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5/247 (2,0)	9/234 (3,8)	0,52 [0,17; 1,56]	0,52 [0,17; 1,57]
Untersuchungen	0/247 (0,0)	2/234 (0,9)	0,19 [0,01; 3,93]	n. a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/247 (0,4)	0/234 (0,0)	2,85 [0,12; 70,41]	n. a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	8/247 (3,2)	3/234 (1,3)	2,58 [0,68; 9,84]	2,62 [0,68; 10,04]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17/247 (6,9)	7/234 (3,0)	2,40 [0,98; 5,89]	2,39 [0,96; 5,94]
Erkrankungen des Nervensystems	7/247 (2,8)	3/234 (1,3)	2,25 [0,57; 8,79]	2,21 [0,56; 8,69]
Psychiatrische Erkrankungen	0/247 (0,0)	1/234 (0,4)	0,31 [0,01; 7,76]	n. a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/247 (0,4)	0/234 (0,0)	2,85 [0,12; 70,41]	n. a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1/247 (0,4)	0/234 (0,0)	2,85 [0,12; 70,41]	n. a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9/247 (3,6)	2/234 (0,9)	4,39 [0,94; 20,52]	4,29 [0,88; 21,05]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10/247 (4,0)	12/234 (5,1)	0,78 [0,33; 1,84]	0,77 [0,32; 1,85]
Chirurgische und medizinische Eingriffe	2/247 (0,8)	1/234 (0,4)	1,90 [0,17; 21,05]	1,95 [0,17; 21,05]

	Ingenolmebutat	Diclofenac Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	
			21,12]	21,85]
Gefäßerkrankungen	2/247 (0,8)	5/234 (2,1)	0,37 [0,07; 1,95]	0,40 [0,07; 2,14]
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>2</sup> : Im Fall, dass 0 oder 100 % der Patienten einer Gruppe mit Ereignis, wurde OR in der Analyse mittels der +0,5 Regel abgeleitet, auf eine Berechnung adjustierter Effektschätzer wurde verzichtet; <sup>3</sup> : nicht adjustierten Effektschätzer <sup>4</sup> : Effektschätzern adjustiert für Behandlung, anatomische Lage der Läsionen und Studienzentrum. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten; n. a.: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis				

## 5.2 Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH

Datum	17. Dezember 2018
Stellungnahme zu	<i>Ingenolmebutat/Picato® - 2018-09-01-D-378</i>
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Almirall Hermal erforscht und vertreibt Arzneimittel im Indikationsgebiet „Aktinische Keratosen“ und reicht daher zur Nutzenbewertung von Ingenolmebutat – 2018-09-01-D-378 eine Stellungnahme als betroffenes Unternehmen ein.</i></p>	
<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><b>1. Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</b></p> <p>1.1 Die Formulierung der zVT für den Wirkstoff 5-Fluorouracil (5-FU) ist nicht eindeutig, da die zVT keine Darreichungsform festlegt, in der 5-FU topisch angewandt werden soll. Das einzige in Deutschland zugelassene und erstattungsfähige 5-FU-Monopräparat ist gemäß Evidenzrecherche des G-BA das Produkt Efudix® Creme. Die Darreichungsform ist somit festgelegt und muss berücksichtigt werden.</p> <p>1.2 Die Photodynamischen Therapien (PDT) sind als Daylight-PDT erstattungsfähig. In der Evidenzrecherche des G-BA wird die PDT als Leistung außerhalb des GKV-Leistungskatalogs beschrieben. Dies gilt allerdings nur für die Applikation im Rahmen einer Rotlichttherapie. Hier wird das Arzneimittel als Bestandteil einer ambulanten, nicht erstattungsfähigen Methode interpretiert. Im</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegensatz dazu fallen für die Daylight-Therapie lediglich die Arzneimittelkosten an, da die ärztliche Leistung auf die Beratung und Therapieeinleitung beschränkt bleibt. Die anfallenden Arzneimittelkosten werden von der GKV getragen. Somit ist die Daylight-PDT bzw. sind die dafür zugelassenen Arzneimittel (Ameluz® [1] und Metvix® [2]) Bestandteil der im Anwendungsgebiet zugelassenen und erstattungsfähigen Arzneimittel.</p> <p>1.3 Die Fachinformation fordert die Anwendung von Picato® auf einer Fläche von 25 Quadratcentimetern unabhängig von der Anzahl der Läsionen. „Das Gel einer Tube wird auf eine Fingerspitze herausgedrückt und dann gleichmäßig auf die gesamte Behandlungsfläche aufgetragen, um es anschließend für 15 Minuten trocknen zu lassen. Der Inhalt einer Tube wird für eine Behandlungsfläche von 25 Quadratcentimetern angewendet“ [3]. Picato® ist demnach für eine Flächentherapie indiziert bzw. wird als Flächentherapeutikum angewandt. Es wird also stets eine Flächentherapie durchgeführt, die klinisch sichtbare sowie subklinische Läsionen in dieser Fläche erreicht. Die ILDS/EDF Guidelines 2015 [4] unterscheidet in Läsions- und Flächenorientierter Behandlung: eine läsionsorientierte Behandlung ist eine physikalische Destruktion von klinisch manifesten Läsionen, während die feldgerichtete Therapie auf die Behandlung latenter, subklinischer Areale mit atypischen Keratinozyten abzielt. (“Lesion-directed treatment options for AK aim at the physical destruction or removal of atypical keratinocytes that constitute a singular AK lesion. These treatments are directed towards the clinically manifest</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(visible or palpable) AK lesions. Field-directed treatment options for AK similarly aim at the destruction, removal or remission of atypical keratinocytes. Here, therapy of latent, subclinical areas of atypical keratinocytes within a field of chronic sun damaged skin and not only a reduction in manifest areas of AK is intended" [4].) Eine Kryotherapie als physikalische Maßnahme kann nur läsionsgerichtet eingesetzt werden und ist daher als Komparator für eine Feldtherapie keine zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:</p> <p>Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil Creme</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49; Kap. 3.2.3	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><b>1. Feststellung der Therapiekosten für Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3%)</b></p> <p>Die von Leo Pharma eingereichte Studie wurde mit dem Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel Solaraze® durchgeführt. Für die Kostendarstellung zieht das IQWiG lediglich die Kosten für Solacutan® heran, obwohl der pU die Kosten für Solaraze® berichtet hatte.</p> <p>Solaraze® und Solacutan® weisen auf Hilfsstoffebene unterschiedliche Zusammensetzungen auf [5, 6].</p> <p>Topische Dermatika, auch bei gleichem Wirkstoff und gleichem Wirkstoffgehalt, sind nicht zwangsläufig als therapeutisch äquivalent zu betrachten, da die Trägersysteme dieser Arzneimittel maßgeblich an der klinischen Wirksamkeit beteiligt sind. Selbst geringe Unterschiede in der Art und Menge der Bestandteile des Vehikels können die Freisetzung des Arzneistoffs aus der Grundlage, dessen Penetration in die Haut und</p>	<p>Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt es sich um rechnerische Größen auf der Grundlage von regelhaften Dosierungsempfehlungen der Fachinformation. Entsprechend dem bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigenden Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel die wirtschaftlichste Option gewählt.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dessen Metabolisierung in der Haut verändern und damit die therapeutische Wirkung beeinflussen. Daher sollten Topika grundsätzlich nicht ausgetauscht werden - dies dokumentiert die S2k-Leitlinie zum Gebrauch von Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika) [7].</p> <p>Die Studie wurde mit Solaraze® durchgeführt. Da man aus den genannten Gründen nicht direkt übertragen kann, dass Nachahmerprodukte wie Solacutan® mit einer abweichenden Zusammensetzung die gleiche klinische Wirkung und Verträglichkeit wie Solaraze® erreichen, sind auch bei der Kostendarstellung die Kosten des Vergleichsproduktes anzusetzen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Therapiekosten werden auf Basis der Kosten für Solaraze® Gel dargestellt.</p>	

## Literaturverzeichnis

- 1.4 1. Biofrontera (2011): Ameluz® 78 mg/g Gel; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- 1.5 2. Galderma (2002): Metvix® 160 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- 1.6 3. Leo Pharma (2012): Picato® 150 Mikrogramm/g Gel; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- 1.7 4. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, et al. (2015): Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. J Eur Acad Dermatol Venereol; 29(11):2069-79.
- 1.8 5. Almirall (1998): Solaraze® 3 % Gel; Fachinformation. Stand: Januar 2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- 1.9 6. Dermapharm (2016): Solacutan® 30 mg/g Gel; Fachinformation. Stand: August 2016 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- 1.10 7. Wohlrab J, Staubach P, Augustin M, Eisert L, Hünenbein A, Nast A, et al. (2017): S2k-Leitlinie zum Gebrauch von Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika). AWMF-Registernummer 013-092. [Zugriff: 10.12.2018]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-092l\\_S2k\\_Praeparationen\\_lokale\\_Anwendung\\_2017-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-092l_S2k_Praeparationen_lokale_Anwendung_2017-11.pdf).

### 5.3 Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	12.12.2018
Stellungnahme zu	Ingenolmebutat/Picato®
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Punkt 1:</b> Der Wirkstoff Ingenolmebutat wird erneut einer frühen Nutzenbewertung nach § 14 unterzogen.</p> <p>Allerdings hat sich die zweckmäßige Vergleichstherapie zu dem 1. Verfahren 2013-01-15-D-046 zum jetzigen Verfahren 2018-09-01-D-378 verändert. Es werden keine Erläuterungen dazu angegeben, welche neueren Erkenntnisse dazu beitragen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie sich verändert hat. [1] [2]</p> <p>Bitte erläutern Sie diesen Sachverhalt.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.</p>
<p><b>Punkt 2:</b> IQWiG Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen von Ingenolmebutat als nicht quantifizierbar und schränkt nicht quantifizierbar zusätzlich ein, das es maximal ein beträchtlicher Zusatznutzen sein kann.</p> <p>Die bisherige Leseart, dass der Zusatznutzen nicht quantifizierbar ist bezieht sich auf alle Stufen des Zusatznutzens von geringer bis erheblich und wird üblicherweise nicht beschränkt. [3]</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ingenolmebutat wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut</u></p> <p>Für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut liegt für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure ein Anhaltspunkt für einen</p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten</u></p> <p>Für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten ist der Zusatznutzen für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

### **Literaturverzeichnis:**

[1] ZVT vom Verfahren 2018 (Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Stand September 2018)

[2] ZVT vom Verfahren 2013 (Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Stand Januar 2012)

[3] IQWiG Nutzenbewertung Ingenolmebutat (aktinische Keratose) Dossierbewertung, Auftrag: A18-55, Stand: 29.11.2018

#### 5.4 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	20. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Ingenolmebutat / Picato®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da die aktinische Keratose (AK) ein Carcinoma in situ darstellt und abhängig vom Beobachtungszeitraum bei bis zu 10 Prozent der Patienten in ein invasives Plattenepithelkarzinom (PEK) übergehen kann, ist eine Behandlungsindikation gegeben. Da unklar ist, welche AK in ein PEK übergehen, sollten im Rahmen der Therapie grundsätzlich so viele entartete Zellen wie möglich eliminiert werden. Diese Reduktion der Läsionen wird über die entsprechenden Morbiditätsendpunkte erfasst, welche für die Zusatznutzenbewertung relevant sind.</p> <p>In der vorliegenden Dossierbewertung werden aber zwei der Morbiditätsendpunkte wegen fehlender Patientenrelevanz nicht anerkannt („Partielle Abheilungsrate“ und „Prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK-Läsionen“). Dies sollte überdacht werden, da unter therapeutischen Gesichtspunkten jede eliminierte Läsion die Krankheitslast und das PEK-Risiko verringert. Da diese Aspekte darauf Einfluss haben, <i>„wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“</i>, wird auch die Definition der Patientenrelevanz gemäß der methodischen Vorgaben des IQWiG adressiert (IQWiG, Allgemeine Methoden, Version 5.0, 2016, S. 42).</p> <p>Ebenso ist auch die Verkürzung der Krankheitsdauer ein Aspekt</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Partielle Abheilung, Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen</i></p> <p>Die Endpunkte „partielle Abheilung“ - definiert als die Rückbildung von <math>\geq 75\%</math> der Läsionen in der Behandlungsfläche - sowie „prozentuale Veränderung in der Anzahl der Läsionen“ messen eine partielle Rückbildung der aktinischen Keratosen. Für die Nutzenbewertung wird für diese beiden Endpunkte (analog zu Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen) jeweils die Auswertung des Vergleichs für Ingenolmebutat zu Woche 17 unabhängig von der Anzahl der Behandlungszyklen gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure zu Woche 17 berücksichtigt. Es zeigt sich sowohl für den Endpunkt „partielles Abheilen“ als auch für den Endpunkt „Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ingenolmebutat. Ungeachtet dessen erlauben diese Endpunkte keine Rückschlüsse auf die konkreten Auswirkungen verbleibender sichtbarer Läsionen für die betroffenen Patienten. Es bleibt offen, welche Bedeutung eine partielle Rückbildung für das Risiko der Entstehung eines</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der unmittelbaren krankheitsbedingten Morbidität: „Gemäß § 35b Abs. 1 Satz 4 SGB V sollen beim Patientennutzen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität angemessen berücksichtigt werden. Diese Nutzendimensionen sind durch die oben aufgeführten Zielgrößen abgebildet. So sind die Verbesserung des Gesundheitszustandes und die Verkürzung der Krankheitsdauer Aspekte der unmittelbaren krankheitsbedingten Morbidität“. (IQWiG, Allgemeine Methoden, Version 5.0, 2016, S. 43).</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Daten zeigen bzgl. der Dauer der Behandlungszyklen Unterschiede gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Verkürzung der Krankheitsdauer (aufgrund kürzerer Therapiedauer) sollte bei der Beurteilung des Zusatznutzens einbezogen werden.</p>	<p>Plattenepithelkarzinoms hat. Für den Endpunkt „partielle Abheilung“ ist zudem die Rationale für die gewählte Schwelle von 75 % abgeheilter Läsionen unklar. Insgesamt ist die Bedeutung der Ergebnisse für die beiden Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung unklar.</p>
<p>Bei der Durchsicht des Bewertungsverfahrens fällt auf, dass selbst nach Initiierung der erneuten Nutzenbewertung für Ingenolmebutat und mehrfachen generellen Ankündigungen seitens des G-BA die zusammenfassende Dokumentation für die Erstbewertung von Ingenolmebutat auf der Webseite des G-BA bislang nicht verfügbar ist.</p> <p>Eine rasche Verfügbarkeit der zusammenfassenden Dokumentationen ist gemäß der VerfO des G-BA vorgesehen und zur Vorbereitung auf Folgeverfahren zudem auch unerlässlich.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verzögerungen der Veröffentlichung um Monate oder gar Jahre sind vor diesem Hintergrund inakzeptabel.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Ingenolmebutat (Picato®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.12.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ingenolmebutat (Picato®) von Leo Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ingenolmebutat ist zugelassen zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.</p> <p>In der ersten Nutzenbewertung des Wirkstoffs im Jahr 2013 sah der G-BA den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die erneute Nutzenbewertung erfolgt auf Antrag des Herstellers aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5 FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen fest.</p> <p>Die erneute Nutzenbewertung wurde auf Grundlage der neuen randomisiert-kontrollierten Studie (LP0041-1120) durchgeführt. In seiner Bewertung unterscheidet das IQWiG zwei Patientengruppen. Für (1) Patienten mit aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren (maximal beträchtlichen)</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen. Das Ergebnis ergibt sich aus einem festgestellten positiven Effekt für den Endpunkt "vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen". Die Ergebnisse der Studie erlauben jedoch laut IQWiG keine Aussage über die langfristigen Effekte u. a. auch zur Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms, weswegen die die Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar erfolgt. Darüber hinaus unterscheidet das IQWiG (2) Patienten mit aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten und sieht für diese Patientengruppe den Zusatznutzen als nicht belegt an. Da diese Patienten in der vorgelegten Studie nicht untersucht wurden, wurden die verfügbaren Ergebnisse vom IQWiG als nicht verwertbar angesehen.</p>	
<p><b>IQWiG-Beurteilung des Zusatznutzens nicht nachvollziehbar</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG ausschließlich positive Effekte beim primären Studienendpunkt „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen“ und leitet daraus einen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen ab. In der Gesamtbewertung stuft das Ausmaß des Zusatznutzens dennoch als nicht quantifizierbar ein. Ursächlich hierfür sei, dass anhand der Studie keine Aussage über die längerfristigen Effekte möglich seien. Als zentrales Argument führt das IQWiG aus, dass anhand der Läsionsfreiheit zu Woche 17 keine Aussagen hinsichtlich der potenziellen Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms möglich ist, der gemäß der zitierten S1-Leitlinie bei etwa 10 % aller Patienten mit aktinischen Keratosen im weiteren Verlauf entstehen kann.</p>	<p><u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation a</u></p> <p>Für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen auf der Kopfhaut und/oder im Gesicht liegen Auswertungen aus der randomisierten, offenen RCT LP0041-1120 vor. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorien Mortalität sowie Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure.</p> <p>In der Kategorie der Morbidität fehlen Daten zum patientenrelevanten Auftreten von Plattenepithelkarzinomen. Ungeachtet dessen zeigt sich im Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Argumentation des IQWiG ist nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar. Ingenolmebutat ist zugelassen zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen. Bei dem primären Endpunkt „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen“ werden dabei deutliche und quantifizierbare Ergebnisse zugunsten von Ingenolmebutat gezeigt. Eine Untersuchung der potenziellen präventiven Effekten bei der Verhinderung von Plattenepithelkarzinomen bildet hingegen nicht die primäre Fragestellung der Nutzenbewertung und betrifft zudem nur einen kleinen Teil der Patienten. Es ist folglich nicht nachvollziehbar und auch nicht sachgerecht, dass die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens mit einer solchen Begründung in Frage gestellt wird.</p>	<p>17 ein statistisch signifikanter Vorteil von Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Demnach ergeben sich für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut in den Endpunktkategorie Morbidität für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure im Rahmen der Studie ausschließlich positive Effekte im Endpunkt „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen“. Dem stehen keine negativen Ergebnisse aus anderen Kategorien gegenüber.</p> <p>Aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen kann weder die Nachhaltigkeit des positiven Effekts, noch die potentiellen Auswirkungen der topischen Therapie auf die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beurteilt werden.</p> <p>In der Gesamtschau werden die Effekte von Ingenolmebutat deshalb in der hier abgebildeten Population mit aktinischer Keratose im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar eingestuft. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.6 Stellungnahme: Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V.

Datum	23 .Dezember 2018
Stellungnahme zu	Ingenolmebutat/Picato® IQWiG-Bericht 18-55
Stellungnahme von	<b>Dr. med. Ralph M. von Kiedrowski</b> iV Präsident des Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V. Robert-Koch-Platz 7 10115 Berlin

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr- med. Ralph M. von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das zu kommentierende Nutzendossier des IQWiG bewertet die Behandlung einer der häufigsten Hautveränderungen in der Routineversorgung der niedergelassenen Hautärztinnen und Hautärzte in Deutschland, nämlich die UV-bedingten Hautkrebs-Vorstufen, auch Keratosis actinica genannt.</p> <p>In der hautärztlichen Praxis sind Aktinischen Keratosen und die damit einhergehenden Karzinome ein sehr häufiges Krankheitsbild, gemäß Diagnose-Statistiken (L57 -Keratosis actinica, D04.x Carzinoma in situ und L48.5 - Feldkanzerisierung) der KVen oder des ZI mit über 5,5% unter den 10 häufigsten Erkrankungen überhaupt. Die Non-Melanoma-Scin-Canzer (NMSC), also sich auf der UV-geschädigten entwickelnden hellen Hautkrebs L44.x, liegen auf Platz 5 der häufigsten Dermatologen-Diagnosen mit 8,1% .</p> <p>Der Versorgungsalltag ist bislang geprägt durch nur wenige Therapieoptionen für die erforderliche Krankheitskontrolle dieser chronischen, oftmals großflächigen Hautschädigung mit dem Leitsymptom der tastbaren, sandpapierartigen Rauigkeit. Verschiedene klinische Stadien und der individuelle Ausbreitungsgrad der Schädigung erfordern unterschiedliche Therapieoptionen. Hier sind Neu- und Weiterentwicklungen zur Vergrößerung der Therapieoptionen weiterhin dringend erforderlich.</p> <p>Das frühe Erkrankungsalter beginnt jenseits des 30. Lebensjahres</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr- med. Ralph M. von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und steigt dann kontinuierlich an. Quellen des Statistischen Bundesamtes geben eine Erkrankungshäufigkeit von über 50% bei den 60-Jährigen an.</p> <p>Die Behandlung der Aktinischen Keratosen mit topischen Therapeutika stellt die Routine dar und ist konsequent und wiederholt notwendig, um eine Weiterentwicklung der Keratosen in ein NMSC zu verhindern. Die Literatur (u.a. Leitlinie) gibt ein Entartungsrisiko bei ca. 10% der Aktinischen Keratosen an, unabhängig von der klinischen oder histologischen Graduierung (KIN I-III).</p> <p>Insbesondere beim älteren Patient stellt die Praktikabilität der Therapie eine überaus wichtige Rolle dar; sie ist entscheidend für die Adhärenz und damit letztlich für den Therapieerfolg. Zudem muss die Nebenwirkungsrate möglichst niedrig sein, um bei den notwendigen Wiederholungen der Therapie ebenfalls ausreichende Adhärenz zu erzielen.</p> <p>Die aktuellen Demographie-Daten zeigen zudem die Wichtigkeit einer einfachen und zugleich effektiven Lokalthherapie, da die Erkrankungshäufigkeit in den nächsten Jahren weiter zunehmen wird.</p> <p>Insofern wendet sich unsere Stellungnahme ganz allgemein gegen die vom IQWiG geäußerten Abschwächungen des Zusatznutzens von Ingenolmebutat gegenüber der ZVT durch die Formulierungen „Hinweis“ versus „Anhaltspunkt“ und „nicht quantifizierbar bis maximal beträchtlich“.</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p><u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation a</u></p> <p>Für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen auf der Kopfhaut und/oder im Gesicht liegen Auswertungen aus der randomisierten, offenen RCT LP0041-1120 vor. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorien Mortalität sowie Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure.</p> <p>In der Kategorie der Morbidität fehlen Daten zum patientenrelevanten Auftreten von Plattenepithelkarzinomen. Ungeachtet dessen zeigt sich im Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 ein statistisch signifikanter Vorteil von Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Demnach ergeben sich für erwachsene Patienten mit nicht-</p>

Stellungnehmer: Dr- med. Ralph M. von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Behandlungsrealität ist auch oder gerade durch die Option, eine 3-Tages-Therapie auch im Praxis-Setting (auch wenn nicht adäquat honoriert) durch den Arzt und/oder nichtärztliches Assistenzpersonal durchführen zu lassen, von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen!</p> <p>Deshalb gehen wir auf Grund dieser grundsätzlichen Anmerkung nicht auf einzelne spezifische Aspekte des IQWiG-Gutachtens ein, ergänzen dies aber gerne bei Nachfrage in der mündlichen Anhörung.</p>	<p>hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut in den Endpunktkategorie Morbidität für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure im Rahmen der Studie ausschließlich positive Effekte im Endpunkt „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen“. Dem stehen keine negativen Ergebnisse aus anderen Kategorien gegenüber.</p> <p>Aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen kann weder die Nachhaltigkeit des positiven Effekts, noch die potentiellen Auswirkungen der topischen Therapie auf die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beurteilt werden.</p> <p>In der Gesamtschau werden die Effekte von Ingenolmebutat deshalb in der hier abgebildeten Population mit aktinischer Keratose im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar eingestuft. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Mit der LP0041-1120-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, offene Phase-IV-Studie vor. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene für die vorgelegte Studie LP0041-1120 als niedrig bewertet. Während auf Endpunktebene für die</p>

Stellungnehmer: Dr- med. Ralph M. von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtmortalität und für die SUE ein niedriges Verzerrungspotential vorliegt, wird für die Morbiditätsendpunkte „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17“, „partielle Abheilungsrate“ sowie „Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen“ u.a. aufgrund des offenen Studiendesigns, der kurzen Studiendauer und der unklaren Verblindung bei der Endpunkterhebung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.</p> <p>Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.7 Stellungnahme: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Ingenolmebutat IQWiG Bericht A18-55
Stellungnahme von	<p style="text-align: center;"><b>Prof. Dr. Matthias Augustin</b> für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</p> <p style="text-align: center;">Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP),</p> <p style="text-align: center;">Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das vorgelegte Nutzendossier zu Ingenolmebutat betrifft die Versorgung der aktinischen Keratosen (AK) in Deutschland.</p> <p>Aktinische Keratosen sind in Deutschland häufig und von hoher medizinischer Bedeutung. Ihre Prävalenz wurde in einem Multisource-Ansatz auf etwa 2% der Bevölkerung ermittelt<sup>5</sup>. Verdachtsmomente finden sich in ca. 1,5% der werktätigen erwachsenen Population<sup>i</sup>. Mit zunehmendem Alter über 70 Jahre ist mit einer erheblichen Steigerung der Prävalenz zu rechnen.</p> <p>Als Vorstufen des invasiven Plattenepithelkarzinoms (SCC) kommt AKs eine Bedeutung sowohl in der Frühbehandlung wie auch als Indikator des chronischen Lichtschadens mit erhöhtem karzinogenem Potential zu. Die ökonomische Bedeutung der rechtzeitigen Erkennung des invasiven Plattenepithelkarzinoms wie auch seiner Vorstufen wurde wiederholt betont<sup>iiiiivvviivii</sup>. Die Therapietreue der Patienten und das Management von Nebenwirkungen trugen wesentlich zu den Behandlungskosten bei<sup>viii</sup>, so dass diesen beiden Faktoren eine hohe Bedeutung zugemessen werden muss.</p> <p>Mögliche Therapien der aktinischen Keratosen sind in der AWMF-Leitlinie wie auch in einem europäischen Konsensus-Dokument festgehalten<sup>ixx</sup>. Sie umfassen invasive wie nicht-invasive, medikamentöse wie physikalische Verfahren<sup>xi</sup>.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

<sup>5</sup> Schaefer I, Augustin, Spehr C, Reusch M, Kornek T: Prevalence and Risk Factors of Actinic Keratoses in Germany - Analysis of Multisource Data. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28 (3): 309-313.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist zu begrüßen, dass für die Versorgung der Patienten mit festgestellter Behandlungsindikation mehrere wirksame Arzneimittel sowie andere nicht-medikamentöse Therapieverfahren zu Verfügung stehen. Diese sind nach klinischer Einschätzung, den Maßgabe der evidenzbasierten Leitlinien sowie insbesondere aber auch auf der Basis einer informierten partizipativen Patientenentscheidung einzusetzen. Es hat sich gezeigt, dass dabei sehr unterschiedliche Patientenpräferenzen bestehen. Eine Mehrheit entscheidet sich für eine topische Arzneimitteltherapie, dies sowohl bei Vorliegen von Einzelläsionen wie auch bei Feldkanzerisierung. Neben der vom Patienten erlebten und auch objektiv bewertbaren Risikolage für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms spielt dabei auch die vom Patienten erlebte individuelle Entstellung und Stigmatisierung eine Rolle. Head-to-head Untersuchungen zu sequentiellen Therapiemodi sind bisher nicht im erforderlichen Maße vorgenommen worden. Somit können keine medizinisch begründeten Empfehlungen zu einer spezifischen first oder second line Therapie gegeben werden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund bedürfen Verfahren zur Behandlung der aktinischen Keratose einer Nutzenbewertung sowohl hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit wie auch ihrer patientenrelevanten weiteren Nutzen inklusive der Mehrung von Lebensqualität und der Minderung von Nebenwirkungen und Risiken.</p> <p>Das Progressionspotential einer einzelnen AK-Läsion in ein SCC kann derzeit individuell nicht sicher beurteilt werden, so dass im Allgemeinen eine AK behandelt und dabei zumindest in ihrer Dignität klinisch bewertet werden sollte <sup>xii</sup>. Auch andere Leitlinien betonen die Behandlungsnotwendigkeit in diesem Sinne, ferner die Notwendigkeit</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weitergehender Studien sowie die derzeitige Anwendung von Expertenkonsensen<sup>xiii, xiv, xv, 6</sup>.</p> <p>Die Vorgehensweise ist stets mit dem Patienten abzustimmen. In die Therapieentscheidung müssen Faktoren, wie Bestandsdauer und Verlauf der Erkrankung, Lokalisation und Ausdehnung, Alter und Komorbiditäten, Leidensdruck und Compliance des Patienten, Hautkrebs in der Anamnese und andere Risikofaktoren, sowie Immunsuppression bedacht werden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Dr. Augustin für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft zur Dossierbewertung des IQWiG vom 29.11.2018 Stellung.</p> <p>Die vorliegend vom IQWiG getroffene Bewertung des patientenrelevanten therapeutischen Zusatznutzens von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac/Hyaluronsäure ist insgesamt plausibel und im Ergebnis zutreffend. Einzelne Passagen bedürfen dennoch einer Kommentierung beziehungsweise einer Diskussion im Rahmen der mündlichen Anhörung. Wünschenswert wären aus der Studienlage in jedem Falle Angaben zum Verlauf der Lebensqualität unter und nach Therapie gewesen. Das Fehlen eines Langzeit-Therapieregisters erschwert die Bewertung der gefundenen Befunde zu Woche 17.</p>	<p><u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation a</u></p> <p>Für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen auf der Kopfhaut und/oder im Gesicht liegen Auswertungen aus der randomisierten, offenen RCT LP0041-1120 vor. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorien Mortalität sowie Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen</p>

<sup>6</sup> Diepgen TL, Kresken J, Krutmann J, Merk HF, Senger E, Surber C, Szeimies RM; GD Task Force "Licht.Hautkrebs.Prävention" of the Society for Dermopharmacy . Commentary on the "Evidence- and Consensus-Based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis" Published by the International League of Dermatological Societies in Cooperation with the European Dermatology Forum. Skin Pharmacol Physiol. 2018;31(3):144-146.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure.</p> <p>In der Kategorie der Morbidität fehlen Daten zum patientenrelevanten Auftreten von Plattenepithelkarzinomen. Ungeachtet dessen zeigt sich im Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 ein statistisch signifikanter Vorteil von Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Demnach ergeben sich für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut in den Endpunktkategorie Morbidität für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure im Rahmen der Studie ausschließlich positive Effekte im Endpunkt „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen“. Dem stehen keine negativen Ergebnisse aus anderen Kategorien gegenüber.</p> <p>Aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen kann weder die Nachhaltigkeit des positiven Effekts, noch die potentiellen Auswirkungen der topischen Therapie auf die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beurteilt werden.</p> <p>In der Gesamtschau werden die Effekte von Ingenolmebutat deshalb in der hier abgebildeten Population mit aktinischer Keratose im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar eingestuft. Ein Zusatznutzen liegt</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

- <sup>ii</sup> Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. *Br J Dermatol* 2011; 165 (4): 865-873.
- <sup>iii</sup> Gold MH. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of multiple actinic keratoses. *J Drugs Dermatol*. 2008, 7(1):23-5.
- <sup>iv</sup> Higashi MK, Veenstra DL, Langley PC. Health economic evaluation of non-melanoma skin cancer and actinic keratosis. *Pharmacoeconomics* 2004;22(2):83-94
- <sup>v</sup> Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB Jr, Goldman ND, Acostamadiedo JM, Chen GJ.: Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol* 48:425-9, 2003
- <sup>vi</sup> Morris S, Cox B, Bosanquet N. Cost of skin cancer in England. Tanaka Business School Discussion Papers: TBS/DP05/39 London: Tanaka Business School, 2005
- <sup>vii</sup> Neidecker, MV, Davis-Ajami, ML, Balkrishnan, R, Feldman, SR. Pharmacoeconomic Considerations in Treating Actinic Keratosis. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27(6):451-464.
- <sup>viii</sup> Warino L, Tusa M, Camacho F, Teuschler H, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Frequency and cost of actinic keratosis treatment. *Dermatol Surg*. 2006, 32(8):1045-9.
- <sup>ix</sup> Vale SM, Hill D, Feldman SR. Pharmacoeconomic Considerations in Treating Actinic Keratosis: An Update. *Pharmacoeconomics*. 2017 Feb; 35(2):177-190. doi: 10.1007/s40273-016-0462-4. Review.
- <sup>x</sup> AWMF-Leitlinie Aktinische Keratosen. Konsultationsfassung Dez. 2018; [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-022OLI\\_KF\\_S3\\_Aktinische\\_Keratose\\_und\\_Plattenepithelkarzinom\\_der\\_Haut\\_2018-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022OLI_KF_S3_Aktinische_Keratose_und_Plattenepithelkarzinom_der_Haut_2018-12.pdf)
- <sup>xi</sup> Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H; European Skin Academy. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol*. 2008 Nov-Dec;18(6):651-9
- <sup>xii</sup> Simon JC, Thiers B, Augustin M: Making Proper Judgement When Choosing a Treatment for Actinic Keratosis. *Expert Rev Dermatol* 2013; 8 (6): 595-603.

- 
- <sup>xii</sup> Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, Gupta AK, Jacobs A, Kerl H, Lim HW, Martin G, Paquet M, Pariser DM, Rosumeck S, Röwert-Huber HJ, Sahota A, Sanguenza OP, Shumack S, Sporbeck B, Swanson NA, Torezan L, Nast A; International League of Dermatological Societies; European Dermatology Forum. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Nov;29(11):2069-79.
- <sup>xiii</sup> Kirby JS, Scharnitz T, Seiverling EV, Ahrns H, Ferguson S. Actinic Keratosis Clinical Practice Guidelines: An Appraisal of Quality. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:456071
- <sup>xiv</sup> de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Jan;176(1):20-43.
- <sup>xv</sup> Fleming P, Zhou S, Bobotsis R, Lynde C. Comparison of the Treatment Guidelines for Actinic Keratosis: A Critical Appraisal and Review. *J Cutan Med Surg*. 2017 Sep/Oct;21(5):408-417

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

## Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Schaefer I, Augustin, Spehr C, Reusch M, Kornek T: Prevalence and Risk Factors of Actinic Keratoses in Germany - Analysis of Multisource Data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 (3): 309-313.
- <sup>1</sup> Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. *Br J Dermatol* 2011; 165 (4): 865-873.
- <sup>1</sup> Gold MH. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of multiple actinic keratoses. *J Drugs Dermatol*. 2008, 7(1):23-5.
- <sup>1</sup> Higashi MK, Veenstra DL, Langley PC. Health economic evaluation of non-melanoma skin cancer and actinic keratosis. *Pharmacoeconomics* 2004;22(2):83-94
- <sup>1</sup> Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB Jr, Goldman ND, Acostamadiedo JM, Chen GJ.: Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol* 48:425-9, 2003
- <sup>1</sup> Morris S, Cox B, Bosanquet N. Cost of skin cancer in England. Tanaka Business School Discussion Papers: TBS/DP05/39 London: Tanaka Business School, 2005
- <sup>1</sup> Neidecker, MV, Davis-Ajami, ML, Balkrishnan, R, Feldman, SR. Pharmacoeconomic Considerations in Treating Actinic Keratosis. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27(6):451-464.
- <sup>1</sup> Warino L, Tusa M, Camacho F, Teuschler H, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Frequency and cost of actinic keratosis treatment. *Dermatol Surg*. 2006, 32(8):1045-9.
- <sup>1</sup> Vale SM, Hill D, Feldman SR. Pharmacoeconomic Considerations in Treating Actinic Keratosis: An Update. *Pharmacoeconomics*. 2017 Feb; 35(2):177-190. doi: 10.1007/s40273-016-0462-4. Review.
- <sup>1</sup> AWMF-Leitlinie Aktinische Keratosen. Konsultationsfassung Dez. 2018; [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-022OLI\\_KF\\_S3\\_Aktinische\\_Keratose\\_und\\_Plattenepithelkarzinom\\_der\\_Haut\\_2018-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022OLI_KF_S3_Aktinische_Keratose_und_Plattenepithelkarzinom_der_Haut_2018-12.pdf)
- <sup>1</sup> Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H; European Skin Academy. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol*. 2008 Nov-Dec;18(6):651-9
- <sup>1</sup> Simon JC, Thiers B, Augustin M: Making Proper Judgement When Choosing a Treatment for Actinic Keratosis. *Expert Rev Dermatol* 2013; 8 (6): 595-603.
- <sup>1</sup> Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, Gupta AK, Jacobs A, Kerl H, Lim HW, Martin G, Paquet M, Pariser DM, Rosumeck S, Rödert-Huber HJ, Sahota A, Sanguenza OP, Shumack S, Sporbeck B, Swanson NA, Torezan L, Nast A; International League of Dermatological Societies; European Dermatology Forum. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Nov;29(11):2069-79.
- <sup>1</sup> Kirby JS, Scharnitz T, Seiverling EV, Ahrns H, Ferguson S. Actinic Keratosis Clinical Practice Guidelines: An Appraisal of Quality. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:456071
- <sup>1</sup> de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Jan;176(1):20-43.
- <sup>1</sup> Fleming P, Zhou S, Bobotsis R, Lynde C. Comparison of the Treatment Guidelines for Actinic Keratosis: A Critical Appraisal and Review. *J Cutan Med Surg*. 2017 Sep/Oct;21(5):408-417
- <sup>1</sup> Diepgen TL, Kresken J, Krutmann J, Merk HF, Senger E, Surber C, Szeimies RM; GD Task Force "Licht.Hautkrebs.Prävention" of the Society for Dermopharmacy . Commentary on the

"Evidence- and Consensus-Based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis"  
Published by the International League of Dermatological Societies in Cooperation with the  
European Dermatology Forum. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(3):144-146.

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Ingenolmebutat**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Januar 2019

von 14.15 Uhr bis 15.09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Almirall Hermal GmbH**:

Frau Dorn  
Frau Melzer

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **LEO Pharma GmbH**:

Herr Dr. Bastian  
Herr Dr. Greiner  
Herr Dr. Hutt  
Herr Dr. Macheleidt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Bahr  
Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)**:

Herr Dr. Augustin

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Rybak  
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer des **Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD)**:

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, zu Beginn des neuen Jahres in neuen Räumlichkeiten. Es ist alles noch etwas wenig gemütlich hier; aber das kommt mit der Zeit. Wir wollen Ihnen auch keinen gemütlichen Nachmittag bereiten, sondern Sie wollen uns vom Zusatznutzen nach Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse überzeugen. Alles Gute im neuen Jahr zunächst einmal!

Wir beschäftigen uns nach Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse auf der Basis einer Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November 2018 jetzt erneut mit dem Wirkstoff Ingenolmebutat. Zur Dossierbewertung des IQWiG liegen uns Stellungnahmen von LEO Pharma, dem pharmazeutischen Unternehmer, dann von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, von Amirall Hermal, von Medac und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller vor, außerdem vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Berufsverband der Deutschen Dermatologen.

Ich muss zunächst fürs Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für LEO Pharma müssten da sein Herr Dr. Bastian, Herr Dr. Greiner, Herr Dr. Hutt und Herr Dr. Macheleidt – ja. Herr Professor Augustin ist entschuldigt. Dafür ist aber für den Berufsverband der Deutschen Dermatologen Herr Dr. von Kiedrowski da – jawohl. Dann müssten Frau Dorn und Frau Melzer von Amirall Hermal da sein – ja –, zudem Herr Bahr und Herr Erdmann von Medac. Außerdem müssten Herr Rasch und Herr Werner vom vfa da sein.

Jetzt sehe ich aber noch jemanden, der vielleicht nicht aufgerufen worden ist. – Das ist Herr Dr. Rybak vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. Kommt Herr Wilken noch?

**Herr Dr. Rybak (BPI):** Er ist auf dem Weg, aber das ist schwierig. Er wird sich verspäten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Na gut, okay. – Zum Ablauf. Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit, einleitend Stellung zur Dossierbewertung und zu denjenigen Fragestellungen zu nehmen, die aus seiner Sicht relevant sind. Danach werden wir hier in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Da wir ein bisschen akustische Probleme haben, benutzen Sie bitte immer das Mikrofon; ziehen Sie es auch ziemlich nah heran und nennen Sie Ihren Namen, weil wir beim besten Willen auch die Namensschilder nicht mehr lesen können.

Wir müssten uns auf alle Fälle im Rahmen der Anhörung, jetzt bezogen auf die Kliniker oder den Kliniker, mit der Frage beschäftigen, ob aus Ihrer Sicht die Wirksamkeitsendpunkte „partielle Abheilungsrate“ und „Reduktion der Anzahl der Läsionen“ als patientenrelevant einzuschätzen sind. Darüber hinaus sollten wir uns, da die Behandlung der aktinischen Keratose mit dem Ziel erfolgt, langfristig das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen zu verringern, mit folgender Frage beschäftigen: Gibt es Daten zur klinischen Relevanz unterschiedlicher Behandlungsdauern im Hinblick auf die Verringerung des Auftretens eben jener Plattenepithelkarzinome?

Zudem sollten wir uns mit dem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu anderen topischen Therapien der aktinischen Keratose aus Sicht der Kliniker beschäftigen; denn hier müssen wir uns natürlich mit dem erhöhten Auftreten von Keratoakanthomen innerhalb des Behandlungsbereichs nach Anwendung des hier in Rede stehenden Wirkstoffs befassen.

Zusammenfassende Dokumentation

Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer dazu in seinem Eingangsstatement bereits zwei, drei Takte sagen. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön.

**Herr Dr. Hutt (LEO):** Ich fange an. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für diese Einführung. – Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von unserer Seite ein gutes neues Jahr und vor allem für die G-BA-Mitarbeiter hier viel Glück in dem neuen Gebäude. Wir freuen uns natürlich, dass wir am Anfang des Jahres wieder die Gelegenheit haben, hier vorzutragen. Das ist eine LEO-Pharma-Tradition; wir haben bis jetzt nur Einladungen für Januar bekommen, um hier zu unseren Produkten vorzutragen.

Was heißt wir? Wir sind zur Linken Dr. Mike Bastian, der bei uns in der Medizin das Ingenolmebutat, das Picato, verantwortet, und zu meiner Rechten Herr Dr. Oliver Macheleidt. Er verantwortet bei LEO Pharma Deutschland den sogenannten Market-Access-Bereich und hat auch schon das Erstdossier erstellt, zusammen mit Herrn Dr. Roger-Axel Greiner von IQVIA. IQVIA kennen Sie vielleicht besser unter dem Namen IMS Health; das ist eben auch eine neue Firmenbezeichnung. Mein Name ist Hans-Joachim Hutt; ich bin Arzt von Hause aus und verantworte bei der LEO Pharma den gesamten Bereich Medizin, Zulassung, Compliance und Marktzugänge.

Zum Thema: Ingenolmebutat mit dem Handelsnamen Picato ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen. Aktinische Keratosen sind lichtbedingte Hautschäden und werden als eine Vorstufe des Plattenepithelkarzinoms, einer Form von hellem Hautkrebs, aufgefasst. Sie treten zunehmend ab dem mittleren Lebensalter auf, insbesondere im Gesicht und auf der Kopfhaut. Menschen mit heller Haut oder mit wiederholten Sonnenbränden in der Jugend oder Menschen, die aufgrund ihres Berufs draußen arbeiten, sind besonders gefährdet. Die Prävalenz in Deutschland ist hoch und wird zwischen 2 und 5 Prozent geschätzt, wobei die Häufigkeit vor allem im Alter stark zunimmt. Nach der gerade im Dezember neu publizierten Konsultationsfassung der AWMF-S3-Leitlinie mit dem Thema aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut entstehen aus circa 10 Prozent der aktinischen Keratosen im weiteren Verlauf invasive Plattenepithelkarzinome.

Die Läsionen treten selten einzeln auf; meist ist auch das umgebende Hautareal bereits geschädigt. Wir sprechen von einer Feldkanzerisierung. Daher wird heutzutage nicht nur die sichtbare Läsion, sondern auch das umgebende Feld behandelt, also eine sogenannte feldgerichtete Therapie durchgeführt. Charakteristisch für die bestehenden Therapieansätze ist letztlich die Destruktion der betroffenen Hautareale mit nachfolgender Reepithelisierung der Haut. Dabei variiert die Behandlungsdauer erheblich von einem Tag bis zu 90 Tagen. So wird beispielsweise Ingenolmebutat am Kopf als Gel an drei Tagen je einmal täglich aufgetragen. Die komplette Abheilung der Läsionen im betroffenen Feld wurde in klinischen Studien nach acht Wochen beurteilt, zu einem Zeitpunkt also, an dem die Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel immer noch zweimal täglich angewendet werden muss.

Damit wären wir bei dem Thema, das auch für die erneute Nutzenbewertung von Ingenolmebutat von Bedeutung ist, nämlich die sehr unterschiedlich lange Behandlungsdauer der im Rahmen einer direkt vergleichenden Phase-IV-Studie untersuchten Interventionen. Das IQWiG ist im Rahmen seiner Evaluation zu dem Schluss gekommen, dass ein Zusatznutzen für Ingenolmebutat vorliegt. Wir stimmen dieser Bewertung in weiten Teilen zu, haben aber in unserer schriftlichen Stellungnahme

ausführlich dargelegt, warum wir in drei relevanten Punkten eine differenzierte Auffassung vertreten.

Erstens. Das Design der Phase-IV-Studie wurde so gewählt, dass sich die Anwendung streng im Rahmen der Zulassung bewegt. Hierdurch wird sichergestellt, dass die Studie die Behandlungsrealität der zugelassenen Produkte gut abbildet. Der primäre Endpunkt der Studie war die vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen in Behandlungsareal nach einem Behandlungszyklus, beurteilt zu Woche 8 im Ingenolmebutat-Arm und zu Woche 17 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm. Für die Bewertung des Endpunktes „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen“ zieht das IQWiG in beiden Behandlungsgruppen leider ausschließlich den Anteil aller Patientinnen und Patienten heran, die am Ende der gesamten Untersuchung zu Woche 17 keine sichtbaren Läsionen mehr hatten. Auch bei dieser Betrachtung findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure. Das IQWiG schätzt das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 als beträchtlich ein.

Unser erster Punkt ist also: LEO Pharma kann das Evaluationsergebnis des IQWiG vom Grundsatz her nachvollziehen. Wir möchten aber darauf hinweisen, dass auch der zulassungskonformen Versorgungsrealität Rechnung getragen werden muss. Der Wirksamkeitsvergleich Woche 8 Ingenolmebutat versus Woche 17 Diclofenac-Hyaluronsäure sollte also ebenso berücksichtigt werden. Diese Zeitpunkte werden gemäß der jeweiligen Fachinformation gewählt. So steht in der Fachinformation zu Ingenolmebutat:

Etwa acht Wochen nach der Behandlung kann der optimale therapeutische Effekt beurteilt werden.

In der Fachinformation von Solaraze heißt es:

Die Anwendungsdauer beträgt normalerweise 60 bis 90 Tage. Die größte Wirkung wurde bei Behandlungszeiten am oberen Ende dieses Zeitraums beobachtet. Eine vollständige Heilung der Läsion(en) bzw. eine optimale therapeutische Wirkung kann unter Umständen erst in einem Zeitraum von 30 Tagen nach abgeschlossener Therapie eintreten.

Die Behandlung gemäß Fachinformation ist somit für die Erreichung eines optimalen Behandlungserfolges von zentraler Bedeutung. Daher hat LEO Pharma primär eine auf die Zulassung der beiden Interventionen abgestimmte Beobachtungsdauer für den Vergleich im Dossier herangezogen.

Unser zweiter Punkt bezieht sich auf die Bewertung der Verträglichkeitsendpunkte. Damit greife ich schon etwas auf, was Sie angeführt haben, Herr Professor Hecken, indem ich auf die Verträglichkeitsendpunkte Therapie- und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse eingehe; ich kürze das mit UE ab.

Das IQWiG schließt diese Endpunkte in seine Betrachtung nicht mit ein. Das IQWiG begründet die Nichtbewertbarkeit der Endpunkte Therapie- und Studienabbruch wegen UEs mit den unterschiedlichen Therapiedauern der untersuchten Wirkstoffe bei fachinformationsgemäßer Anwendung. Aus Sicht von LEO Pharma hingegen sind die Therapie- und Studienabbrüche wegen UEs zu berücksichtigen, eben weil sie aus der fachinformationskonformen Anwendung resultieren und somit die Behandlungsrealität widerspiegeln. Auftretende UEs während der Behandlung und nach Behandlungsende sind grundsätzlich relevant, und daraus resultierende Therapie- und Studienabbrüche sind für die Verträglichkeitsprüfung zu berücksichtigen. So bezieht LEO Pharma die Studien- und

Therapieabbruchraten aufgrund UE in seine Bewertung ein, da diese über den gesamten Zeitraum erhoben wurden und reale Auswirkungen sowohl auf den Patienten als auch auf die Kosten in der GKV haben. LEO Pharma leitet aus den geringeren Abbruchraten aufgrund von UE von Ingenolmebutat versus Diclofenac-Hyaluronsäure einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Die grundsätzlichen Vorteile kürzerer Therapieformen, zum Beispiel die in diesem Fall belegte Reduktion von Abbruchraten aufgrund von UE, dürfen nicht einfach mit dem Hinweis auf therapieimmanente Aspekte wie kurze Behandlungsdauer abgelehnt werden.

Unser dritter Punkt ist die Akzeptanz der Endpunkte „partielle Abheilungsrate“ und „prozentuale Veränderung in der Anzahl der Läsionen“. Das IQWiG befindet die partielle Abheilungsrate und prozentuale Veränderung in der Anzahl der Läsionen als nicht patientenrelevant. Das wesentliche Therapieziel der Behandlung von aktinischen Keratosen ist es aber, die Anzahl der Läsionen zu reduzieren und damit das individuelle Risiko für den Patienten, das von jeder einzelnen Läsion ausgeht, zu reduzieren. Dies steht im Einklang mit der aktuellen S3-Leitlinie vom Dezember 2018.

Sowohl die neue Leitlinie als auch die europäische Leitlinie aus dem Jahr 2015 beziehen daher Untersuchungen ein, die kritische Effektivitätspunkte berichten. Gemäß Leitlinie sind dies unter anderem erstens komplettes Ansprechen, definiert als Abheilung aller Läsionen, zweitens Teilansprechen, definiert als Abheilung von mehr als 75 Prozent der Läsionen, und drittens mittlere Läsionsreduktion, ausgedrückt in absoluten Zahlen oder Prozentsätzen. Exakt diese Endpunkte wurden in der hier vorliegenden Studie erhoben. Sie besitzen somit sowohl Patientenrelevanz als auch klinische Relevanz.

Nachdem ein Zusatznutzen für Picato im ersten Verfahren nicht anerkannt wurde, haben wir jetzt die geforderte Evidenz generiert. Auf Basis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA haben wir die hier vorgelegte direkt vergleichende Studie durchgeführt und ausgewertet. Unter Berücksichtigung aller Aspekte zeigt Ingenolmebutat versus Diclofenac-Hyaluronsäure erstmals in einem Direktvergleich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Wirksamkeit bei mindestens vergleichbarem Sicherheitsprofil. LEO Pharma sieht daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank für Ihr Interesse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Hutt. – Ich habe jetzt als Erstes Herrn Marx, dann Frau Wieseler.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Frage an Herrn Hutt. Sie haben jetzt mehrfach auf die Fachinformation sowohl von Ingenolmebutat als auch von Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel abgestellt und sich darauf bezogen. Sie haben sogar noch einmal selbst vorgetragen, dass die Fachinformation des Diclofenac beinhaltet, dass die optimale Wirkung erst 30 Tage nach Behandlungsende zu sehen ist. Warum wurde die Studie dann in der Form von Ihnen aufgelegt, dass die Erhebung direkt nach dem Ende der Diclofenac-Applikation erfolgte und eben nicht erst nach dem zu erwartenden optimalen Behandlungsergebnis mithilfe von Diclofenac, und inwiefern können Sie dem entgegenreten, dass wir hier insofern einen unfairen Vergleich sehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Hutt bitte.

**Herr Dr. Hutt (LEO Pharma):** Wir haben gerade ein bisschen gestutzt. Wir haben ja 90 Tage plus 30 Tage; wir haben ja die 120 Tage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte auf den gleichen Punkt zurückkommen, allerdings mit einem anderen Schwerpunkt. Sie haben in der Tat hier erneut vorgetragen, die Fachinformation sehe vor, dass an Woche 8 eine optimale Response vorliegen soll. Dabei haben Sie aber ausgelassen zu erwähnen, dass die Fachinformation genauso sagt, wenn an Woche 8 keine Response vorliegt, sollte ein zweiter Behandlungszyklus vorgenommen werden. Aus diesem Grund ist es unbedingt sinnvoll, über Woche 8 hinaus zu beobachten. Wir haben uns aus diesem Grund dafür entschieden, den Punkt 120 Tage für beide Gruppen zu betrachten.

Darüber hinaus ist wichtig, dass es sowohl unter Ingenolmebutat als auch unter Diclofenac potenziell zu Rezidiven kommt. Auch diese wollen wir beobachten. Für die Beobachtung der Rezidive ist die Studie aus unserer Sicht insgesamt zu kurz; da haben wir eine Verzerrung drin, wie wir ja auch in unserem Bericht beschrieben haben. Wir hielten es nach wie vor für fachlich falsch, den Zeitpunkt Woche 8 mit dem Zeitpunkt 120 Tage aus der Diclofenac-Gruppe zu vergleichen. Das widerspricht in der Tat auch überhaupt nicht einer zulassungskonformen Anwendung, wie Sie sie hier beschreiben. Die Fachinformation von Ingenolmebutat sieht die Retherapie nach Woche 8 vor. Das haben Sie in Ihrer Studie abgebildet, und das haben wir in unserer Bewertung berücksichtigt.

**Herr Dr. Hutt (LEO Pharma):** Ja, vielleicht habe ich mich da nicht klar genug ausgedrückt. Natürlich ist die eine Auswertung, die Sie ja auch benutzen und benutzt haben und anerkennen, in Ordnung. Wir wollten nur noch darauf hinweisen, dass zusätzlich der Blick auf Woche 8 gegen Woche 17 interessante Ergebnisse für einen Vergleich liefert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler ergänzend.

**Frau Dr. Wieseler:** Das sehen wir anders, weil wir zum Beispiel an Tag 120 im Ingenolmebutat-Arm schon einen relevanten Anteil von Rezidiven sehen, wohl über 20 Prozent. Das sind Daten, die wir auf jeden Fall berücksichtigen sollten. Deshalb ist es aus unserer Sicht notwendig, da die maximale Beobachtungsdauer zu berücksichtigen. Wir hätten uns gewünscht, dass die Beobachtungsdauer sehr viel länger ist, und dies zum einen, um ein besseres Bild über die Rezidive in beiden Armen zu erhalten – über die Rezidive unter Diclofenac wissen wir fast gar nichts –, und zum anderen ganz primär natürlich, um zu erfahren, welche Auswirkung diese Behandlung auf das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen hat, weil es darum ja eigentlich geht. Es geht ja nicht primär um ein kosmetisches Problem mit einer Intervention, die ein kosmetisches Problem lösen soll, sondern es geht darum, Plattenepithelkarzinome zu verhindern. Darüber wissen wir gar nichts, weil Sie die Beobachtung eben nach 120 Tagen beendet haben.

In diesem Zusammenhang würde ich gerne auf die Anhörung zurückkommen, die wir zum ersten Verfahren hatten. In dieser Anhörung haben Sie eine dreijährige Head-to-Head-Studie angekündigt. Eine solche Studie hätte vermutlich unsere Frage bezüglich des Plattenepithelkarzinoms beantworten können. Warum haben Sie diese Studie dann doch nicht gemacht?

**Herr Dr. Hutt (LEO Pharma):** Sie haben jetzt sehr viel aufgeworfen. Ich fange hinten an. Die Studie läuft; das ist eine Vergleichsstudie gegen Imiquimod. Sie haben wir in diesem Kontext nicht gebracht, weil sie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt ist. Aber die

Studie läuft und wird dann auch entsprechend diejenige Information liefern, die Sie zum Thema Plattenepithelkarzinom wünschen. Wir halten jede AK für behandlungsbedürftig, weil eine aktinische Keratose eine Präkanzerose ist.

Zu dem Thema Rezidiv sind wir anderer Meinung. Wir gehen davon aus, dass eine abgeheilte Läsion tatsächlich abgeheilt ist, sich aber *de novo*-Läsionen gerade auf der chronischen Hautschädigung aufpfropfen und dadurch eben wieder auftreten können. – Herr Bastian kann vielleicht noch Studiendetails dazu nennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Bastian.

**Herr Dr. Bastian (LEO Pharma):** Danke schön für die Frage. – Ich habe mir das im finalen Studienbericht noch mal angeschaut: Es gibt 22 Patienten, die zu Woche 8 eine komplette Abheilung hatten und bei denen zu Woche 17 unter Ingenolmebutat Läsionen erneut aufgetreten sind. Ich habe mir das konkret angeguckt nach den Fallzahlen: Von den 22 Patienten waren es 15 Patienten, die dann eine neue Läsion hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann vielleicht, bevor Frau Bickel das Wort bekommt, eine Frage an Herrn Dr. von Kiedrowski. Wir hörten ja eben im einleitenden Statement bereits, dass der pharmazeutische Unternehmer partielle Abheilungsrate und Reduktion der Anzahl der Läsionen als patientenrelevant ansieht und aus seiner Sicht eben die Gefahr der Bildung eines Plattenepithelkarzinoms jeder Läsion innewohnt, dies also vor diesem Hintergrund seine Sicht der Dinge ist.

Erste Frage: Wie sehen Sie als Kliniker diesen Sachverhalt? – Zweite Frage: Gibt es aus Ihrer Sicht Daten zur klinischen Relevanz unterschiedlicher Behandlungsdauern – das ist ja eben gerade auch schon angesprochen worden – im Hinblick auf eine Verringerung des Auftretens von Plattenepithelkarzinomen? Können Sie dazu irgendetwas sagen, Herr Dr. von Kiedrowski, was uns da möglicherweise etwas mehr Sicherheit bringt?

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Vielen Dank für die Frage. – Aus Sicht des Behandlers ist es tatsächlich so, dass Sie das als chronisches und eigentlich auch überhaupt nicht heilbares Krankheitsbild werten müssen. Ein Patient, egal, ob er flächig über große Hautareale oder lokalisiert in bestimmten Hautarealen diese Lichtschädigung hat, bleibt eigentlich ein Patient; insofern ist es äußerst patientenrelevant und auch behandlerrelevant, wenn Sie so viel wie möglich Läsionen behandeln. Da ist auch eine partielle Abheilungsrate auf jeden Fall ein Erfolg; denn Sie werden eine 100-prozentige Abheilung auf Dauer gar nicht erreichen, sondern nur durch das Ausmaß der Verringerung von Einzelläsionen die Wahrscheinlichkeit reduzieren, im Laufe der weiter fortschreitenden Hautalterung doch ein Plattenepithelkarzinom zu bekommen. Häufig ist es ja auch nicht nur ein Plattenepithelkarzinom; vielmehr entwickelt ein solcher Patient im Verlauf der Krankheitsgeschichte in der Regel mehrere, und es geht darum, dass Sie dies eben verringern. Die Teilansprechrate und auch allein nur das Verringern der potenziellen Läsionen sind im Hinblick auf die chronische Behandlungsdauer und chronische Entwicklungsdauer dieser Erkrankung einfach zu berücksichtigen.

Insofern glaube ich, dass es für die Praxis auf jeden Fall wichtig ist, jede Einzelläsion anzugehen. Jede Läsion, die wegbehandelt ist, muss auch nicht zum Rezidiv führen, aber wie vorhin schon ausgeführt wurde: Wir sehen bei jeder der verschiedenen Therapieoptionen, die ja über eine Zeit von drei Tagen bis zu drei Monaten gehen, im Verlauf

der nächsten drei bis sechs Monate nicht Rezidive, sondern neu aufgetretene Präkanzerosen.

Das Behandlungskonzept in der Praxis ist immer, dass Sie versuchen, von der Fläche auf kleine Regionen und von kleinen Regionen auf Einzelläsionen zu kommen, wobei diejenige Einzelläsion, die therapieresistent ist, gegebenenfalls dann den klinischen Anhaltspunkt für das Bestehen eines Plattenepithelkarzinoms bietet, wo Sie dann eine Exzision durchführen. Also ist es für den Patienten auf jeden Fall von Nutzen, die operationswürdigen Befunde so weit zu reduzieren, wie Sie das irgendwie können; denn diese Patienten sind ja eben auch zunehmend älter und damit vom Gesamtgesundheitszustand her für die invasiveren Verfahren nicht unbedingt so zugänglich.

Zur zweiten Frage: Es ist tatsächlich schwierig. Mir sind jetzt keine konkreten, festen Daten bekannt, um zu sagen, dass eine Dreimonatstherapie letztlich einen höheren Erfolg hat als nur eine Dreitagestherapie; vielmehr kommt es auf die Ansprechraten an. Aber in der Praxis erleben wir natürlich, dass die Adhärenz des Patienten ganz enorm dadurch gesteigert wird, dass sich in einer kurzen Zeit eine Besserung zeigt. Die Zeit in der Behandlungssituation ist für den Patienten sehr unangenehm, weil diese Entzündungen an der Haut ja mit Schmerzen und Krustenbildung einhergehen, sodass eine jeweils kürzere Behandlung mit der gleichen oder besseren Effektivität die Langzeitprognose auf jeden Fall verbessert. Da wir diese Methoden wiederholt anwenden müssen, spielt es für mich in der Praxis eine doch entscheidende Rolle, dass ich in einem kurzen Verfahren eine möglichst hohe Effektivität erziele, die dann in eine Kontrolle übergeführt werden kann, bis es ohne Zweifel zu erneuten Läsionen kommt, die ich aber wiederum in einem der verschiedenen Verfahren angehen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Direkt dazu Frau Wieseler, dann Frau Bickel und Frau Teupen. – Frau Wieseler bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank für diese nochmalige Erläuterung. So, wie Sie die Läsionen jetzt beschreiben, beschreiben Sie sie als Surrogat für das Plattenepithelkarzinom. Da ist für uns dann immer die Frage: Welche Nachweise gibt es, dass eine Behandlung dieses Surrogats, also der Läsion, tatsächlich eine Verringerung des Plattenepithelkarzinoms bewirkt? Zur Beantwortung dieser Frage hat der pU in seinem Dossier keine Daten vorgelegt. Deshalb ist jetzt meine Frage: Ist Ihnen eine Surrogatvalidierung bekannt, die uns zeigt, dass die Intervention an der Läsion tatsächlich zu einem damit verbundenen Rückgang der Plattenepithelkarzinome führt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. von Kiedrowski.

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Ich glaube, einen solchen Surrogatparameter werden Sie so einfach nicht generieren können. Ebenso glaube ich, dass die von Ihnen gerade angesprochene Studie über drei Jahre bei solchen Patienten mitunter schon zu kurz gegriffen ist. Das ist eine Folge ganz unterschiedlicher Einflüsse, die teils patientendefiniert sind, teils aber auch die normale Lichtalterung betreffen. In klinischer Hinsicht ist es vielleicht die Kernkompetenz der Dermatologen, die aus den Keratosen letztlich dann in der Beobachtung – nicht in der Einzelbeobachtung, sondern in der Verlaufsbeobachtung – den Verdacht zieht, im Endeffekt nur noch aus der aktinischen Keratose das invasive Plattenepithelkarzinom herauszudifferenzieren.

Aber wir sehen es bei Patienten, die lange nicht in Behandlung waren, die bagatellisieren: Da sind es Zeiträume von fünf bis zehn Jahren, die wir immer wieder sehen, innerhalb derer in diesen Arealen diese Tumore entstehen. Also, es ist überhaupt nicht die Frage, ob sie entstehen, sondern die Frage ist, wann sie entstehen, und es ist die Frage, ob es die Einzelläsion ist. Es gibt Arbeiten, die zeigen, dass tatsächlich jede aktinische Keratose potenziell eine Vorstufe eines Plattenepithelkarzinoms sein kann. Nicht nur die histologisch höhergradigen KIN-III, als Abkürzung für keratinozytäre intraepitheliale Neoplasie, sondern auch schon Stadien von KIN-II oder die fast nicht tastbaren KIN-I-Histologien haben in Studien gezeigt, dass dort eine Entartung möglich ist. Da kommt immer noch ein genetischer Faktor hinzu, sodass deswegen tatsächlich jede Läsion behandelt werden muss, weil wir nicht sagen können, die einen brauchten wir nicht, weil sie nichts machten, aber die anderen müssten wir angehen. Die Tatsache, dass die Therapie über die Fläche geht, ist das Wichtige, weil man dadurch eben die Anzahl der Läsionen und damit die Anzahl der Risikoherde verringern kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu noch mal Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, vielen Dank. Das war einer der Gründe, warum wir auch diese Teilläsionsfreiheit eigentlich sehr kritisch sehen. Sie beschreiben ja, dass jeder Typ von Läsion dann doch zum Plattenepithelkarzinom führen kann. Deshalb ist uns bei einer Teilabheilung umso unklarer, ob der Patient davon profitiert oder ob nicht die nach dieser Behandlung nach verbleibenden Läsionen nach wie vor ein nicht kontrollierbares Risiko für den Patienten darstellen. Wir haben jetzt keine Daten gesehen, die uns da eine eindeutige Aussage erlauben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, Sie hatten auch nur eine Nachfrage. – Dann Frau Bickel und Frau Teupen.

**Herr Dr. Mayer:** Meine Frage geht in die gleiche Richtung wie diejenige von Frau Wieseler, ebenfalls an Herrn von Kiedrowski gerichtet: Sie haben gesagt, eben weil es in verschiedenen Stadien sein kann, wie ein Carcinoma in situ, man also nicht genau wisse, was sich darunter verbirgt, und gerade auch unter dem Wirkstoff hier die Abheilung erfolgen könne, finde eine Fotodokumentation statt, eine Dokumentation der Oberfläche. Das heißt, wenn ich später gucke, sei es nach einem Jahr, nach zwei, fünf oder zehn Jahren, inwiefern da weniger oder mehr Plattenepithelkarzinome entstehen, weiß ich doch tatsächlich nicht, ob eine bestimmte Präkanzerose nicht irgendwo doch noch subklinisch aktiv ist. Von daher verstehe ich nicht so ganz, wenn Sie sagen, es würde nicht klappen. Aber man müsste doch einfach nur die Rate der Plattenepithelkarzinome unter der Therapie erheben. Ein so komplizierter Vorgang scheint mir das dann doch nicht zu sein; denn ich mache ja keine Biopsie. Ich weiß doch nach dem Abheilen nicht, ob ich mich in einem Stadium befinde, aufgrund dessen ich dann trotzdem später kein Plattenepithelkarzinom bekommen kann.

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Ich weiß nicht, ob ich jetzt hier bei Ihnen die Realität am Patienten darstellen kann. Es geht tatsächlich – da möchte ich auch der Dame zuvor noch einmal erwidern – auch um Beseitigung von Teilläsionen, um einen Teilansprechen, weil Sie in der Reduktion der Herde und auch in der Reduktion der Aggressivität der Herde, also der Dicke einer Keratose, für den Patienten die Wahrscheinlichkeit des Entstehens eines Karzinoms verringern. Aber bei einem Patienten, bei dem Sie nach einer Behandlung einen

Restbefund haben, hören Sie ja dann nicht auf und sagen, okay, mehr geht nicht, ich beobachte, sondern Sie wählen gegebenenfalls ein weiteres, ein anderes Therapieverfahren.

Ziel ist es, dass Sie die Feldkancerisierung in Kleinflächen oder in Einzelläsionen zurückschrauben, sie zurückbehandeln und sie gegebenenfalls dann auch chirurgisch exzidieren. Aber Sie wollen sicherlich nicht bei einem Patienten, der auf einer hippokratischen Glatze seine 20, 25 Einzelläsionen hat, sie alle biopsieren, um dann zu schauen: Da war schon was, und hier ist noch nichts. Vielmehr müssen Sie daraus ein chronisches Behandlungskonzept machen, um letztlich vielleicht nur eine oder zwei Läsionen pro Jahr zu operieren, was für einen solchen älteren Patienten immer noch eine sehr aufwendige Prozedur ist, mit örtlicher Betäubung, bei älteren Patienten gegebenenfalls mit einer Veränderung in der Koagulationstherapie, gegebenenfalls sogar mit stationärer Behandlung, um dann im Endeffekt dort den Befund partiell wieder zu verbessern. Aber auch dieser operierte Patient wird ja neue aktinische Keratosen entwickeln. Also brauchen Sie ein Verfahren, mit dem Sie kontinuierlich und wiederholt in den unterschiedlichen Therapiestärken diese chronische Lichtbelastung, diese chronische Hautkrebsvorstufen zurückbehandeln, ohne dass Sie natürlich die Chance haben, da jemals eine Hautverjüngung hinzubekommen.

Insofern sei es erneut gesagt: Die Dauer der Behandlung und die Tatsache, dass Sie die behandlungsbedürftigen Läsionen im optimalen Falle für einen Zeitraum x auf null herunterbehandelt bekommen, ist Therapieziel einer Behandlung, die für diesen Patienten aber nie endet. Sie wird immer wieder neu aufgegriffen werden müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel und dann Frau Teupen.

**Frau Bickel:** Ich habe auch noch eine Frage an den Kliniker. Es kursiert ja zumindest in der Literatur, dass sich aus der aktinischen Keratose zu 10 Prozent ein Plattenepithelkarzinom entwickeln kann. Das habe ich als Widerspruch zu dem empfunden, was Sie gesagt haben, es sei nicht die Frage, ob sich ein Plattenepithelkarzinom entwickle, sondern wann das geschehe. Wie passen die aus der Literatur zitierten 10 Prozent mit dem zusammen, was Sie gesagt haben?

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Die 10 Prozent können Sie im Prinzip nur statistisch erheben, weil Sie ja nicht jede Läsion solange einzeln beobachten, bis Sie sagen, jetzt habe ich den hochgradigen Verdacht und jetzt mache ich das, was dann letztendlich notwendig ist, nämlich die histologische Sicherung. Die Behandlung der aktinischen Keratosen ist über ein langes Stück des Weges eine rein klinische Objektivierung: Das ist der Tastbefund, das sind die Anzahl oder die Dicke der Keratose, die Sie beurteilen, und daraus können Sie irgendwann schon einen klinischen Verdacht und damit dann letztlich auch eine chirurgische Intervention begründen.

Die 10 Prozent sind gerechnet auf die Vielzahl aller Keratosen, und es ist sicherlich auch so, dass Sie es nicht bei jedem Patienten schaffen, eben dieses Risiko zu minimieren. Ich sehe keinen Widerspruch darin. Es sind unterschiedliche Herangehensweisen, wenn Sie versuchen, das Risiko zu beschreiben, weil es eben ein Punkt ist, an dem Sie schon bei der Wahl des Beobachtungszeitraums einfach Probleme haben. Das haben wir in der Diskussion bereits gehört. Wie viele Jahre nehmen Sie denn? Nehmen Sie drei Jahre, nehmen Sie fünf Jahre und vergleichen Sie dann? Aus den Läsionen, die man herausnimmt, hat man dann eine solche 10-prozentige Wahrscheinlichkeit, dass bei klinischer Verdachtsdiagnose

Keratosis actinica es dann doch ein invasives Karzinom war. Da ist 10 Prozent für den Patienten schon ein sehr hohes Risiko, wenn er seine 30, 40 Läsionen am Kopf hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das die Frage, Frau Bickel? – Frau Teupen bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Eine Frage an den Hersteller. Wieso haben Sie Lebensqualitätsdaten nicht erhoben? Wir haben ja gehört, dass die Adhärenz des Patienten bei diesen unterschiedlichen Behandlungsdauern wichtig ist. Noch eine Frage an den Kliniker: Wie sehen Sie den Stellenwert von Ingenolmebutat? Außerdem folgende Fragen zu der Unterteilung des IQWiGs zu den Körperstellen sowie Gesicht und Kopfhaut: Ist das eine sinnvolle Unterteilung? Könnten verschiedene Patienten davon profitieren? Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. – Die erste Frage ging an den Hersteller.

**Herr Dr. Bastian (LEO Pharma):** Dazu kann ich etwas sagen. Wir haben zu Woche 17 die Patienten den Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, kurz TSQM, ausfüllen lassen. Der TSQM betrachtet vier Bereiche; die Werte können jeweils zwischen 0 und 100 liegen. Im Ergebnis wurde in zwei Bereichen, nämlich der globalen Zufriedenheit und der Wirksamkeit, für Ingenolmebutat signifikant besser bewertet als für die Diclofenac-Hyaluronsäure. Bei den beiden Bereichen Nebenwirkungen und Anwendungsfreundlichkeit gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Medikationen. Hohe TSQM-Werte korrelieren mit einer Verbesserung der Lebensqualität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zweite Frage.

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Lebensqualitätsparameter erheben wir bei den aktinischen Keratosen tatsächlich nicht. Selbstverständlich spielen sie aber für den Patienten eine Rolle, denn die negativen Aspekte einer solchen Therapie sind eben die Entzündungen. Wir begründen das gegenüber dem Patienten, dass er an der Haut diese Entzündung tatsächlich spüren muss, damit er merkt, dass diese Läsion vom Körper dann auch eliminiert wird.

Der Vorteil liegt hierbei tatsächlich in der Steuerbarkeit oder in der Kürze; denn im normalen Setting einer Hautarztpraxis sehen Sie diesen Patienten im Normalfall in Dreimonatsrhythmen. Das heißt, Sie beginnen eine Therapie, er soll dann zwölf Wochen anwenden. Zwischendurch wird er vielleicht Nebenwirkungen haben. Das ist dann in der Praxis manchmal schwer zu managen. Anschließend müssen Sie ihn nachbeobachten, um dann wieder den Zeitpunkt festzulegen, wann es einer erneuten Therapie bedarf.

Bei dem Präparat Ingenolmebutat haben Sie im Prinzip diese dreitägige Anwendung. Wir praktizieren das tatsächlich ausschließlich in der Praxis. Es ist zwar, wie ich auch in meiner Stellungnahme geschrieben habe, betriebswirtschaftlich vielleicht gar nicht so sinnvoll, einen Patienten dreimal zu sehen – das lassen wir hier einmal außen vor –; aber ich kann es im Praxismanagement realisieren: Ich kann dort selber oder durch meine nichtmedizinischen Fachangestellten diese Substanzen nach Fotodokumentation auftragen lassen und habe damit in drei Tagen das an Therapie auf den Patienten angewendet, was er für die Effektivität braucht. Die Nachbeobachtung ist im Prinzip dann nur noch eine Sache, die man wiederum in den Praxisalltag integrieren kann.

Das heißt, bevor der Patient in dem Sinne eine starke Nebenwirkung hat, die dann aufgrund von Unsicherheit zum Abbruch oder zur Therapiemodifikation wie bei dem Diclofenac-Präparat führt, habe ich bei dem Ingenolmebutat die Therapie eigentlich schon an der Läsion angebracht, und die Abheilung kann man dann begleiten. Das ist der wesentliche Punkt, der auch von den Patienten dann im Endeffekt in der Praxis positiv geäußert wird. Das heißt, es geht schnell, und ich habe dann zwei, drei Tage eine starke Wirkung, die nach einer Woche bis 14 Tagen abgeheilt ist. Danach ist aber im Prinzip das subjektive Beeinträchtigtsein durch die Therapie nicht mehr wesentlich ein Thema. Es ist der Vorteil einer solchen kurzen Therapie, dass der Patient von sich aus gar nicht mehr sozusagen aus der Therapie aussteigen kann, weil sie in so kurzer Zeit appliziert wurde. – Die zweite Frage, die Sie noch gestellt hatten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Diese Frage betraf den Stellenwert des neuen Wirkstoffs in der Therapie, auch vielleicht im Vergleich zur photodynamischen Therapie, um noch etwas zur Unterteilung des IQWiGs zu hören.

**Herr Dr. von Kitrowski (BVDD):** Zum Stellenwert an sich habe ich eigentlich gerade indirekt schon etwas gesagt. Der Wirkstoff hat bei vielen einen sehr hohen Stellenwert, weil man sehr gezielt selber in der Praxis die Therapie durchführen kann und danach der Patient sozusagen nur noch in die Abheilungsphase geht. Das heißt, ich brauche bei dem Vergleichspräparat, bei der zVT, einen Patienten mit deutlich mehr Compliance, denn ich muss mir sicher sein, dass er über zwölf Wochen meine Anweisungen zweimal täglich erfüllt. Ich glaube, alle, die hier im Raum sitzen, wissen, dass das schwierig ist. Es wird dann schwierig, wenn dieses Vergleichspräparat seine Wirkung entfaltet. Wenn unangenehme Reaktionen wie Schmerzen, Brennen, Schuppung oder Krustenbildung an der Haut auftreten, dann wird die Motivation, die Therapie weiterzuführen, bei dem einen oder anderen Patient oder aber auch dem einen oder anderen Angehörigen – in vielen Fällen ist der Patient ja gar nicht in der Lage, die Therapie ganz alleine durchzuführen – gegebenenfalls sinken, und damit sinkt letztlich unter Umständen auch das therapeutische Ergebnis.

In Bezug auf die PDT muss man Folgendes sagen: Der Vorteil bei der Behandlung ist, dass sie wirklich sehr kurze Zeit benötigt. PDT bedeutet einen Tag, an dem der Patient zu zwei Behandlungen in der Praxis ist, zum Auftragen und nach drei Stunden zum Belichten. Aber die Schmerzhaftigkeit einer PDT ist nicht zu vergleichen mit der Schmerzhaftigkeit einer Behandlung mit Ingenolmebutat. Abgesehen davon, ist die PDT außer für Patienten mit BG-Rezept kostenpflichtig und damit bei vielen Patienten, auch älteren Patienten mit kleineren Renten usw., in meiner Praxis jetzt nicht die Firstline-Therapie, weil sie dem Patienten eben nicht im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung frei zur Verfügung steht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Lange und dann Frau Bickel. – Bitte schön, Frau Lange.

**Frau Lange:** Zu unterstellen, dass wir dann, wenn die Hautveränderung zurückgeht, auf dem richtigen Weg sind und dass wir das Risiko für ein Karzinom senken, ist sicherlich ein nachvollziehbarer Ansatz. Aber was mich in diesem Zusammenhang nervös macht, ist die Post-Marketing-Studie, die Sie durchgeführt haben, wobei Sie das Ingenolmebutat mit

Placebo verglichen und die Situation hatten, dass 12 von 163 Patienten einen Hauttumor entwickelten, während niemand in der Vergleichsgruppe einen solchen entwickelte. Gerade vor diesem Hintergrund empfinde ich es als extrem bedauerlich, dass wir keine Daten über Rezidive und keine Daten zur Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen und Vorstufen haben.

**Herr Dr. Hutt (LEO Pharma):** Entschuldigung, von welcher Studie sprechen Sie?

**Frau Lange:** Von der Studie, die die EMA bewertet hat und die zum neuen Sicherheitshinweis in der Fachinformation geführt hat. Die ist ja in IV-3 und V-1 (?) seit dem letzten Jahr enthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön. – Das ist die EMA-Studie, nicht?

(Die Vertreter von LEO Pharma suchen in ihren Unterlagen)

**Herr Dr. Bastian (LEO Pharma):** Entschuldigung, gerade noch einmal eine Nachfrage: Meinen Sie 12 Patienten mit Plattenepithelkarzinom oder mit Keratoakanthom?

**Frau Lange:** Ich meine Keratoakanthom. Aber dennoch ist es erstaunlich – eine Studie dauert ja nicht so lange, dass man jetzt sagen könnte, ich erwarte einen Riesenanteil an Plattenepithelkarzinomen –, dass es in der einen Gruppe zwölf Vorstufen gibt und in der anderen null, wobei sie nur mit Vehikel behandelt worden sind, also gar nicht.

**Herr Dr. Bastian (LEO Pharma):** Gut. Ich kann jetzt leider nichts zu dieser Studie sagen, die Sie zitieren, die bei der EMA eingereicht wurde. Ich kann mich jetzt nur auf die hier vorliegende Head-to-Head-Studie beziehen, diese, die wir für die Nutzenbewertung eingereicht haben. Da sind unter der Therapie, über die 17 Wochen beobachtet, keine Patienten mit Keratoakanthom diagnostiziert worden, weder im Ingenolmebutat-Arm noch im Diclofenac-Arm.

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Ein Keratoakanthom ist auch keine Vorstufe eines spinozellulären Karzinoms.

(Herr Dr. Mayer: Sondern?)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer hat gefragt: Sondern?

(Herr Dr. Mayer: Ist es ungefährlich?)

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Ja, es ist ungefährlich. Es ist eigentlich ein Problem der Differenzialdiagnose. Die genaue Entität eines Keratoakanthoms ist eigentlich nicht bekannt. Das könnte ein virusspezifisches Geschehen sein, das dann auf solch immunsupprimierter oder immunmodulierter Haut entsteht. Aber es ist an sich ein histologisches Charakteristikum, das nicht in eine Entartung übergeht, das aber in der Differenzialdiagnose tatsächlich schwierig ist. Aber ein Keratoakanthom ist keine Vorstufe eines Plattenepithelkarzinoms.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lange noch einmal zu einem abschließenden Kommentar und danach Frau Bickel.

**Frau Lange:** Wir hatten ja nicht nur Keratoakanthome, sondern ein Plattenepithelkarzinom; einer von den zwölfen hatte ein Plattenepithelkarzinom, und wir hatten einen Morbus Bowen. Auch wenn ein Plattenepithelkarzinom nichts beweist, ist die Häufung doch erstaunlich, ebenso, dass es gerade in der Verum-Gruppe kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe auch noch mal eine Frage an den Kliniker. Sie hatten mehrfach die feldgerichtete Therapie angesprochen, die mit den topischen Therapien erreicht wird. Nun hat der Gemeinsame Bundesausschuss auch die Kryotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Würden Sie das denn als adäquaten Vergleich ansehen bzw. ist die Kryotherapie auch das, was Sie in der Praxis durchführen, weil sie ja eben auf Einzelläsionen ausgerichtet ist?

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Wir führen bei uns in der Praxis Kryotherapien nur in Ausnahmefällen durch, weil sie eben nur noch für einen gegebenenfalls vorhandenen Restbefund oder für einen Einzelherd überhaupt infrage kommt. Sie können keine feldgerichtete Therapie mit Kryo machen. Sie können nicht den ganzen Schädel mit flüssigem Stickstoff einsprühen. Das ist eine schmerzhaftere Therapie, die in Einzelfällen mal eine Option darstellt, bei einzelnen Restbefunden; aber das wäre jetzt nicht vergleichbar mit einer Behandlung mit Ingenolmebutat oder gar mit Solaraze, sprich Diclofenac-Hyaluronsäure. Das eine hat mit dem anderen nichts zu tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Bickel? – Noch mal, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich komme noch mal auf die Frage zurück, die Frau Teupen gestellt hat. Das IQWiG unterscheidet hier zwischen Kopfhaut und Gesicht einerseits und Extremitäten andererseits und sagt dann eben, für die anderen müsste eine andere Dosierung von 500 µg/g angewendet werden. Sehen Sie da wirklich auch den Unterschied, dass man sagt, okay, im Gesicht wendet man diese 150 500 µg/g an, aber man kann das nicht auf Extremitäten, auf den anderen Bereich, auf den Stamm übertragen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der pU?

**Herr Dr. Hutt (LEO Pharma):** An wen haben Sie die Frage gestellt?

**Frau Bickel:** Eigentlich an die Kliniker. – Soll ich meine Frage ganz kurz wiederholen?

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Ja.

**Frau Bickel:** Es geht mir noch einmal um die Differenzierung, die das IQWiG durchgeführt hat. Das IQWiG unterscheidet in dem Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der Zulassung zwischen Kopf, Haut und Gesicht einerseits und Extremitäten andererseits und führt das darauf zurück, dass dies durch die unterschiedliche Dosierung bedingt sei. Würden Sie das denn in der Praxis auch so sehen, oder würden Sie sagen, auch der Stamm und die Extremitäten sind ähnlich gut in der Abheilung?

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Es ist ja eine ganz andere Dosierung. Sie können also mit dem einen Präparat nicht im Gesicht und Kopfbereich behandeln, und umgekehrt

funktionieren die 150 µg für Gesicht und Kopf eben nicht am Stamm. Die Ansprechbarkeit aus der Klinik ist aus meiner Sicht, wenn ich die richtige Dosierung wähle, identisch. Allerdings ist ein Patient, der eben an Körperherden behandelt wird, eine absolute Rarität, weil die allermeisten Patienten ihre Läsion eben genau in dem Areal haben, das jetzt hier in den Studien untersucht wurde. Das Verhältnis ist vielleicht 50 : 1. Sie müssten dann schon ganz bestimmte Berufsgruppen haben, bei denen Sie eine derartige Lichtschädigung außerhalb des Bereichs von Kopf und Gesicht finden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Bickel? – Weitere Fragen? – Noch mal Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wieso haben Sie denn nicht in Woche 8 sowohl für Ingenolmebutat als auch für Diclofenac die Daten der Läsionen erhoben? Wenn Sie wirklich einen Vorteil für sich reklamieren, dass Ihr Präparat schneller wirkt – ob das jetzt klinisch relevant ist, wäre noch eine andere Frage –, warum haben Sie dann die Daten nach acht Wochen nicht für beide erhoben?

**Herr Dr. Hutt (LEO Pharma):** Darauf kann ich kurz antworten. Wir haben auch in unserer Stellungnahme ausgeführt, dass wir fachinformationskonformes Design gewählt haben. Aus unserer Sicht heraus hätte es keinen Sinn gemacht, in eine laufende Intervention hinein diesen Vergleich zu führen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Bickel, Sie nehmen das zur Kenntnis? – Gut. – Weitere Fragen? – Keine mehr. Ich sage noch einmal ausdrücklich Danke an Herrn von Kiedrowski; dadurch, dass Herr Augustin ausgefallen ist, mussten Sie ja doch sehr viele Fragen beantworten.

Dann würde ich Ihnen, dem pU, die Möglichkeit geben, wenn Sie es möchten, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte noch einmal zusammenzufassen.

**Herr Dr. Hutt (LEO Pharma):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Meines Erachtens habe ich in meinem Statement unsere Position noch einmal ausführlich dargelegt. Ansonsten verweise ich auch gerne auf die vorliegende ausführliche Stellungnahme. Insgesamt sind wir ja zum selben Ergebnis wie in der IQWiG-Bewertung gekommen, haben aber darüber hinaus noch einige Punkte hier gerne diskutiert, von denen wir glauben, dass sie hilfreich sind, um den Zusatznutzen besser abzugrenzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie hier waren und Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Somit können wir diese Anhörung beenden. Wir hoffen, dass die Flieger wieder irgendwie funktionieren und die Züge auch fahren, sodass Sie gut nach Hause kommen. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15:09 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: Ingenolmebutat**

Stand: September 2018

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Ingenolmebutat [topische Behandlung von aktinischen Keratosen]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

- 5 Fluorouracil (topisch)
- Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel

Teilweise Übereinstimmung im Anwendungsgebiet:

- 5 Fluorouracil plus Salicylsäure
- Imiquimod
- Aminolevulinsäure (im Rahmen einer PDT)
- Methylaminolevulinat (im Rahmen einer PDT)

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- chirurgische Exzision
- Kryotherapie (Vereisung mit flüssigem Stickstoff)
- Kürettage
- Chemisches Peeling

Keine Leistungspflicht der GKV:

- Photodynamische Therapie (PDT)
- Lasertherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss vom 04.07.2013 zu Ingenolmebutat

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibenolmebutat Picato® (D06 BX02)	Picato® ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nichthypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.  Aktinische Keratosen im Gesicht und auf Kopfhaut: Picato® 150 Mikrogramm/Gramm Gel Aktinische Keratosen am Rumpf und an den Extremitäten: Picato® 500 Mikrogramm/Gramm Gel
Diclofenac- Hyaluronsäure Solaraze 3%® Gel (D 11 A X 18)	Zur Behandlung von aktinischen Keratosen  Die Anwendungsdauer beträgt normalerweise 60 bis 90 Tage. Die größte Wirkung wurde bei Behandlungszeiten am oberen Ende dieses Zeitraums beobachtet. Eine vollständige Heilung der Läsion(en) bzw. eine optimale therapeutische Wirkung kann unter Umständen erst in einem Zeitraum von 30 Tagen nach abgeschlossener Therapie eintreten. [Stand FI 01/2018]
5 Fluorouracil Efudix® Creme (L 01 B C 02)	Prä maligne Hautveränderungen wie aktinische Keratosen [...]  <i>Dauer der Anwendung</i> Efudix zweimal täglich in so ausreichendem Maße auftragen, dass die betroffenen Läsionen abgedeckt sind. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis die entzündliche Reaktion das Erosionsstadium erreicht hat. Dann soll die Anwendung von Efudix abgesetzt werden. Gewöhnlich dauert die Therapie bei aktinischen Keratosen 2 bis 4 Wochen. Eine vollständige Abheilung der Läsionen kann unter Umständen erst nach 1 bis 2 Monaten sichtbar werden. [Stand FI 02/2016]
5 Fluorouracil plus Salicylsäure Actikerall® Lösung (L 01 B C 52)	Actikerall wird zur topischen Behandlung leicht tastbarer und/oder mäßig dicker hyperkeratotischer aktinischer Keratosen (Grad I/II) bei immunkompetenten erwachsenen Patienten angewendet. Die Intensitätsstufe Grad I/II basiert auf der vierstufigen Skala von Olsen et al. (1991)  <i>Dauer der Anwendung</i> Bereits nach sechs Wochen kann ein Ansprechen auf das Arzneimittel festgestellt werden. Dieses verstärkt sich im Laufe der Zeit. Daten liegen über die Behandlung für bis zu 12 Wochen vor. Eine vollständige Heilung der Läsion(en) oder die optimale therapeutische Wirkung kann möglicherweise erst bis zu acht Wochen nach Behandlungsende sichtbar sein [...]  [Stand FI 01/2017]

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Imiquimod Aldara 5 % Crème (D 06 B B 10)</p>	<p>Imiquimod-Creme ist bestimmt für die topische Behandlung von: [...]</p> <p>Klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen (AKs) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn die Größe oder die Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und/oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind.</p> <p><i>Dauer der Anwendung</i> Imiquimod-Creme soll 4 Wochen lang jeweils dreimal wöchentlich (Beispiel: Montag, Mittwoch und Freitag) vor dem Zubettgehen aufgetragen und ca. 8 Stunden lang auf der Haut belassen werden. Es soll ausreichend Creme aufgetragen werden, um den Behandlungsbereich ganz zu bedecken. Nach einem vierwöchigen behandlungsfreien Zeitraum soll dann die Abheilung der AKs beurteilt werden. Wenn noch Läsionen vorhanden sind, soll die Behandlung weitere 4 Wochen fortgesetzt werden. Die empfohlene Maximaldosis ist der Inhalt eines Beutels.</p> <p>Wenn im Behandlungsbereich keine vollständige Abheilung aller Läsionen bei der Kontroll-Untersuchung rund 8 Wochen nach dem letzten 4-wöchigen Behandlungszeitraum festgestellt wird, kann eine weitere 4-wöchige Behandlung mit Aldara Creme in Erwägung gezogen werden. Eine andere Behandlung wird empfohlen, wenn die behandelte(n) Läsion(en) unzureichendes Ansprechen auf Aldara zeigt bzw. zeigen. Aktinische Keratose Läsionen, welche nach einem oder zwei 4-wöchigen Behandlungszeiträumen abgeheilt waren, später aber wieder auftreten, können erneut, nach einer mindestens 12-wöchigen Behandlungspause, mit einem oder zwei weiteren 4-wöchigen Behandlungszeiträumen von Aldara Creme behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI 06/2018]</p>
<p>Imiquimod Zyclara 3,75 % Crème (D 06 B B 10)</p>	<p>Zyclara ist angezeigt für die topische Behandlung von klinisch typischer, nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher, sichtbarer oder tastbarer aktinischer Keratose (AK) im Gesicht oder auf der unbehaarten Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind. [Stand FI 02/2018]</p>
<p>Aminolevulinsäure Alacare® Pflaster (L 01 X D 04)</p>	<p>Einmalige Behandlung von leichten aktinischen Keratosen (AK) im Gesicht und auf der Kopfhaut (unbehaarte Bereiche) mit einem Durchmesser von maximal 1,8 cm.</p> <p><i>Art und Dauer der Anwendung</i> Zur Behandlung von AK mit einer Sitzung photodynamischer Therapie (PDT) können dem Patienten bis zu sechs Alacare-Pflaster auf sechs verschiedene Läsionen in einer Therapie-Sitzung appliziert werden. [Stand FI 11/2015]</p>
<p>Aminolävulinsäure Ameluz® Gel (L 01 X D 04)</p>	<p>Behandlung aktinischer Keratosen leichter bis mittelschwerer Intensität im Gesicht und auf der Kopfhaut (Grad 1 bis 2 nach Olsen)</p> <p><i>Art und Dauer der Anwendung</i></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Für die Behandlung von aktinischen Keratosen (AK) soll eine Sitzung der photodynamischen Therapie (mit Tageslicht oder Rotlichtlampe) für einzelne oder mehrere Läsionen oder ganze kanzerisierte Felder (Hautpartien, bei denen mehrere AK-Läsionen von einem begrenzten Areal mit aktinischen und sonnenbedingten Schäden umgeben sind) angewendet werden. Aktinische Keratoseläsionen oder Felder sollen drei Monate nach der Behandlung nachuntersucht werden. Behandelte Läsionen oder Felder, die nach 3 Monaten nicht vollständig abgeheilt sind, sollen erneut behandelt werden. [...]</p> <p>[Stand FI 03/2018]</p>
<p>Methylaminolevulinat Metvix® (L 01 X D 03) (Synonym: Methyl(5-amino-4-oxopentanoat))</p>	<p>Behandlung von dünnen oder nicht-hyperkeratotischen und nicht-pigmentierten aktinischen Keratosen auf Gesicht oder Kopfhaut, wenn andere Therapien als weniger geeignet angesehen werden.</p> <p>Art und Dauer der Anwendung <i>AK [...] unter Verwendung von Rotlicht</i> Zur Behandlung der Aktinischen Keratose (AK) sollte eine photodynamische Therapie- Sitzung durchgeführt werden. Die behandelten Läsionen sollten nach 3 Monaten beurteilt werden. Bei unvollständigem Ansprechen kann eine zweite Therapie-Sitzung durchgeführt werden.</p> <p><i>AK unter Verwendung von Tageslicht</i> Die Tageslichtbehandlung kann bei leichten bis mittelschweren AK-Läsionen angewendet werden. Es sollte eine Therapie-Sitzung durchgeführt werden. Die behandelten Läsionen sollten nach 3 Monaten beurteilt werden. Bei unvollständigem Ansprechen kann eine zweite Therapie-Sitzung durchgeführt werden. [Stand FI 03/2017]</p>

Quellen: Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: Ingenolmebutat**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 5. Juni 2018

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	20
Referenzen .....	22

## **Abkürzungsverzeichnis**

5-FU	5-Fluorouracil
5-FU/SA	5-Fluorouracil/Salicylsäure
AK	Actinic Keratoses
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
c-PDT	Konventionelle PDT
DAHTA	DAHTA Datenbank
DHA	Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel
DL-PDT	Tageslicht-PDT
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IMB	ingenol mebutate
IMI	Imiquimod
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MAL	Methylaminolevulinat
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PDT	Photodynamic Therapy
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

zur topischen Behandlung von aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation aktinische Keratosen durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 30.05.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 117 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 8 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2013 [3].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ingenolmebutat

Siehe auch IQWiG, 2013 [4].

#### **Anwendungsgebiet**

Picato® ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nichthypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### 3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Patel G et al., 2014 [5].**

Efficacy of Photodynamic Therapy vs Other Interventions in Randomized Clinical Trials for the Treatment of Actinic Keratoses: A Systematic Review and Meta-analysis

#### **Fragestellung**

to determine the effectiveness of PDT for the treatment of AKs relative to other methods.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with a clinical and/or a histologic diagnosis of AK.

##### Intervention/Komparator:

- topical PDT compared with an alternative, non-PDT treatment.

Endpunkt:

- lesion resolution as part of their outcome measures and/or cosmetic outcomes after PDT relative to an alternative treatment.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Web of Knowledge, and Cochrane Central Register. No restrictions on years were placed, and all searches extended to the year of each database inception. Our search was conducted on March 20, 2013.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scoring system

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies for inclusion in our final synthesis, of which 4 were eligible for final meta-analysis. The only comparator for which meta-analysis was performed was cryotherapy. The meta-analysis consisted of 641 participants, with a total of 2174 AKs treated with cryotherapy and 2170 AKs treated with PDT.

Qualität der Studien:

- The 13 identified studies received a Jadad score ranging from 1 to 3 (scores of 0-3 indicating poor methodologic quality; 4-5, good methodologic quality).

Studienergebnisse:

- Compared with cryotherapy, the pooled relative risk for the meta-analysis for complete response (lesion clearance) was 1.14 (95%CI, 1.11-1.18) at 3 months after treatment.
- Visual inspection of a funnel plot revealed no publication bias, which was confirmed by the Begg test ( $P = .80$ ).

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

For thin AKs on the face or scalp, PDT has a 14% better chance of lesion clearance compared with cryosurgery. Although not studied via meta-analysis, cosmetic outcomes after PDT were uniformly positive. Data regarding other comparators such as imiquimod, fluorouracil, and fractionated CO<sub>2</sub> laser were more limited and prevented inclusion in our meta-analysis. Given that all of the studies included in our meta-analysis and in the cosmetic evaluations were unblinded, bias cannot be excluded.

*Kommentare zum Review*

- The primary deficits in quality were the lack of double-blind design and description of randomization methods.

---

**Stockfleth E et al., 2016 [6].**

New Topical Treatment Options for Actinic Keratosis: A Systematic Review.

## **Fragestellung**

compare the relative safety and efficacy of 3 topical treatments for AK in a systematic review of randomised controlled trials (RCTs) of 5-FU/SA, IMI and IMB.

## **Methodik**

### Population:

- immunocompetent adults ( $\geq 18$  years) diagnosed with grade I (slightly palpable, more easily felt than seen) or II (moderately thick hyperkeratotic, easily felt) AK (10) on the face, forehead and scalp

### Intervention:

- 5-FU/SA

### Komparator:

- standard of care, placebo/vehicle, all concentrations of IMB, 2.5%/3.75% IMI cream

### Endpunkt:

- all outcomes of efficacy and safety were considered

### Recherche/Suchzeitraum:

- between January 2011 and January 2014

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane methodology

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Only 11 publications, relating to 7 randomised controlled

### Qualität der Studien:

- All RCTs were double-blind. Overall, risk of bias in the included studies was mostly low or unclear.

### Studienergebnisse:

- Note: It was only possible to compare the effect of all 3 treatments on complete clinical clearance, and the effect of 5-FU/SA and IMB on actinic keratosis recurrence rate.
- Despite a higher vehicle response rate for 5-FU/SA, complete clinical clearance was higher than IMB and IMI (55.4, 42.7, and 25.0/30.6%, respectively).
- 5-FU/SA was also associated with lower actinic keratosis recurrence rate than IMB at 12 months post-treatment (32.7 vs. 53.9%).

## **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Although qualitative assessment suggested a numerical advantage of 5-FU/SA over IMB and IMI in terms of complete clinical clearance and sustained clearance, clinical data from longer term trials, with comparable outcome measures, are required to corroborate these findings.

---

**Tomás-Velázquez A et al., 2016 [7].**

Switching From Conventional Photodynamic Therapy to Daylight Photodynamic Therapy For Actinic Keratoses: Systematic Review and Meta-analysis

**Fragestellung**

systematic literature review and performed a meta-analysis of the available evidence on the efficacy and safety of daylight PDT as compared to conventional PDT in the treatment of actinic keratosis and/or field cancerization.

**Methodik**

Population:

- in humans with AK

Intervention/Komparator:

- daylight PDT versus conventional PDT

Endpunkt:

- Primär: lesion response rate and pain caused by the procedure
- Sekundär: AK grade, other adverse effects, patient satisfaction, cosmetic results

Recherche/Suchzeitraum:

- The first search was done in June 2015. The same search strategy was repeated in December 2015.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scoring system

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 randomized trials comparing daylight PDT to conventional PDT were included in this systematic review

Charakteristika der Population:

- These 3 all treated 2 symmetrical areas in the same patients (intra individual comparison) and used MAL as the photosensitizing agent. After application of MAL, daylight exposure of 1 of the areas started before 30 minutes had elapsed; exposure continued for 2 to 2.5 hours. On the comparator area, the photosensitizer was left incubating for 3 hours, after which the skin was exposed to red light.

## Qualität der Studien:

**Table 2** Characteristics Found in the 3 Trials Selected.<sup>a</sup>

	Wiegell et al. <sup>12</sup>	Rubel et al. <sup>19</sup>	Lacour et al. <sup>20</sup>
<b>Title and abstract</b>			
Title. Structure and content of abstract			
<b>Introduction</b>			
Background and objectives			
<b>Methods</b>			
Inclusion criteria (trial participants)			
Description of interventions			
Variables specified a priori			
Assessment procedure explained			
Sample size			
Randomization process explained (sequence, blinding, implementation)			
Assignment masking			
Statistical analysis explained			
<b>Results</b>			
Flow chart (participants)			
Recruitment			
Baseline data			
Per-protocol and intention-to-treat analyses			
95% CIs reported			
Frequency and description of adverse effects			
<b>Discussion</b>			
Limitations			
Generalizability			
Interpretation			
<b>Other</b>			
Trial registration number			
Funding			

<sup>a</sup> Green filler indicates the information was given and was sufficient; blue, information given but was insufficient; red, information not given.

## Studienergebnisse:

- Wiegell et al.<sup>12</sup> found that the 2 modalities had statistically similar levels of efficacy ( $P = .13$ ) and saw that response to day light PDT did not vary with light intensity. Rubel et al., who established 20% as the margin of difference to demonstrate non inferiority, found that the rate of complete response to daylight PDT (89.2%) was not statistically inferior to the response to conventional PDT (92.8%) at 12 weeks (difference,  $-3.6\%$ ; 95% CI,  $-6.8\%$  to  $-0.3\%$ ). Moreover, clearance was maintained by 96% of the mild lesions at 24 weeks. The findings of Lacour et al. were consistent with the other 2 trials. Using a non inferiority margin of 15%, they observed complete response rates of 70% for daylight PDT and 74% for conventional PDT (difference:  $4\%$ ; 95% CI,  $-9.5\%$  to  $2.4\%$ ). They also concluded that daylight PDT was effective in different weather conditions. Thus, daylight PDT is effective and not inferior to conventional PDT.
- **Patient-Reported Pain:** Pain was significantly greater in the area treated with conventional PDT ( $P < .0001$ ) in the trial of Wiegell et al. although that result was unrelated to the level of PpIX fluorescence ( $P = .065$ ), it was related to the effective light dose received ( $P = .041$ ). Patients in the Australian<sup>19</sup> and European<sup>20</sup> trials found daylight PDT to be nearly pain-less and certainly less painful than conventional PDT ( $P < .001$ ).
- **Adverse Effects:** Wiegell et al. reported that erythema and crusts formed after both the daylight and conventional PDT treatments to a statistically similar degree and that the

effects did not differ between treatment areas in 38% of the patients. Adverse effects in the phase III trials were all dermatologic and mild. The most common effect was a skin rash, and in one of the trials 79% of patients treated with daylight PDT were not inconvenienced by any adverse effect. Thus, daylight PDT does not have adverse effects that cause discomfort to patients.

- **Patient Satisfaction:** Sixty-two percent of the patients treated by Wiegell et al. preferred daylight PDT. Satisfaction with this modality was also greater ( $P < .001$ ) in the Australian trial. In the European trial, 64.8% of the patients were highly satisfied with daylight PDT (vs 18.9% with conventional PDT).
- **Cosmetic Results:** Cosmetic results after both treatment modalities were rated good or excellent by 90% to 99.7% of the patients in the 2 phase III trials.

### Meta-analysis

- We meta-analyzed the results of only the 2 phase III trials (N= 186 patients in the PP analysis and 208 in the ITT analysis)
  - The difference between response rates (PP analysis) was 3.6% in the Australian trial<sup>19</sup> and 4% in the European<sup>20</sup> one. The global estimate of the mean response rate difference was -3.69% in favor of conventional PDT. Because the estimate of effect size in the Australian trial was closer to the estimated effect derived from meta-analysis, greater weight was assigned to this trial (77.02% vs 22.98% to the European trial). The I<sup>2</sup> test result was 0.0%, as heterogeneity was very low between the 2 trials, whose design and results were similar (Fig. 2). Therefore, we did not perform further measures of heterogeneity. The results of the ITT analysis were similar, yielding a global effect estimate of 3.4% in favor of conventional PDT. Thus, although conventional PDT is associated with higher response rates than daylight PDT, the difference is not clinically important, as it is less than the difference margins (20% and 15%) established a priori. The 95% CIs of the global effect estimates ranged from -6.54% to -0.84% and -6.10% to -0.70% in the PP and ITT analyses, respectively. Therefore, daylight PDT can be considered non inferior to conventional PDT.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Daylight PDT is not inferior to conventional PDT in the treatment of mild to moderate AK and field cancerization. The efficacy of this modality does not depend on weather conditions and has been applied at different latitudes. The procedure is practically painless, is better tolerated than conventional PDT, and does not have important adverse effects. Cosmetic outcomes are very good and patient satisfaction is high. Daylight PDT's profile of efficacy, tolerability and safety will probably make this modality a treatment of choice for AK and field cancerization.

---

### Calzavara-Pinton P et al., 2016 [1].

Bucher's indirect comparison of daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid cream versus diclofenac plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratosis

### Fragestellung

to conduct an adjusted indirect comparison between MAL DL-PDT and DHA, using MAL c-PDT as a common comparator. The outcome of interest was complete lesion response rate at 12 weeks.

## **Methodik**

The Bucher et al. approach was used for the calculation of the indirect adjusted comparison. Odds-ratios (ORs) were used as a measure of treatment effect. → This method is usually considered as the approach with minimal bias, especially if the sample size is balanced across treatment arms. This method is recommended by IQWiG.

### Population:

- Patients with AK

### Intervention/Komparator:

- randomised controlled trials assessing at least two interventions of interest (i.e. MAL DL-PDT or MAL c-PDT and DHA) which the lesion

### Endpunkt:

- complete lesion response rate at Week 12 for mild, moderate, and mild and moderate lesions; complete response was defined as the percentage of pre-existing and treated lesions at baseline that were considered to be cleared at Week 12

### Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature review was conducted to identify randomised controlled trials assessing at least two interventions of interest (Electronic searches were conducted in MEDLINE, MEDLINE-IN-PROCESS, EMBASE and the Cochrane CENTRAL registry of controlled trials

### Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of each trial was assessed according to the tool recommended by IQWiG

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

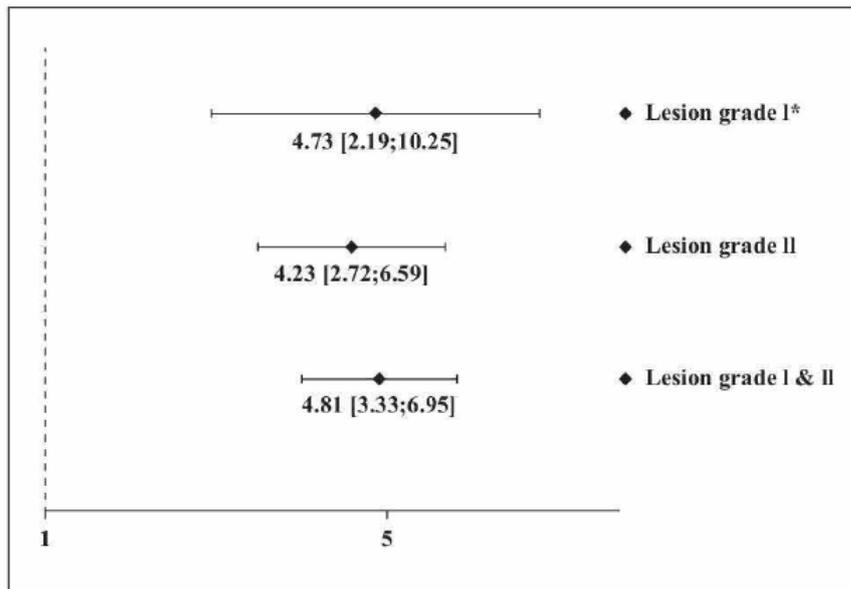
- A total of three studies were included in the indirect comparison.

### Qualität der Studien:

- COMET and COMET2 were multicentre, randomised, intra-individual phase III studies conducted in Australia and Europe, respectively. Patients were treated with MAL DLPDT on one side of the face or the scalp and MAL c-PDT on the contralateral side. The trial reported by Zane et al. were randomised with adequate randomisation (i.e. a computer-generated list), and were investigator-blinded. COMET and COMET2 involved a base case analysis conducted on the per protocol population (due to the non-inferiority analysis), leading to the exclusion of 8 and 12 patients, respectively, compared to the intention-to-treat analysis. In the Zane et al. publication, missing data were not adjusted, resulting in the exclusion of patients lost to follow-up (2/100 patients from the c-PDT arm and 0/100 patients from the DHA arm).

### Studienergebnisse:

- Results of the indirect comparison between MAL DL-PDT and DHA for each type of lesion are summarised in figure 2.



**Figure 2.** Forest plot for the indirect comparison of MAL DL-PDT vs DHA.

\*OR based on Peto's method

- Peto's estimate was used in the Zane et al. study given that the MAL c-PDT arm was associated with zero mild lesions with non-complete response. All three types of lesions (mild, moderate, and mild and moderate lesions) treated with MAL DL-PDT were more than four times more likely to have a complete response than lesions treated with DHA at 12 weeks, with ORs ranging from 4.23 to 4.81. Results were all statistically significant.

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

Finally, this study showed that MAL DL-PDT was significantly more effective than DHA at Week 12 in the treatment of AK on mild and moderate lesions, with ORs ranging from 4.23 to 4.81. Further research is needed to assess the long-term efficacy of these interventions (i.e. six months and beyond), as well as safety and patient-reported outcomes.

#### Kommentare zum Review

- Localisation of lesions was not reported in the publication by Zane et al. It was therefore not possible to adjust for this patient characteristic, which is a limitation of our analysis
- small number of publications with only one publication reporting a comparison between MAL c-PDT and DHA
- the indirect comparison was only conducted on efficacy endpoints (complete lesion response rate). Overall satisfaction outcome was not available in COMET and COMET2, and patient response outcome and overall cosmetic outcome were not comparable in the three studies

### 3.4 Leitlinien

**De Berker D et al., 2017 [2].**

British Association of Dermatologists'

British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis  
2017

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

to provide up-to-date, evidence-based recommendations for the management of actinic keratosis (AK).

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

Stakeholder involvement and peer review The Guideline Development Group (GDG) consisted of consultant dermatologists. The draft document was circulated to the BAD membership, the British Dermatological Nursing Group, the Primary Care Dermatological Society, the British Society for Skin Care in Immunosuppressed Individuals, and Age U.K. for comments. These comments were actively considered by the GDG, and peer reviewed by the Clinical Standards Unit of the BAD (made up of the Therapy & Guidelines Subcommittee) prior to publication.

This set of guidelines has been developed using the BAD recommended methodology, with reference to the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE II) instrument.

Recommendations were developed for implementation in the National Health Service (NHS) using a process of considered judgement based on the evidence. The PubMed, MEDLINE and EMBASE databases were searched for meta-analyses, randomized and nonrandomized controlled clinical trials, case series, case reports and open studies involving AK published in the English language from January 2004 to February 2016.

The full papers of relevant material were obtained. The structure of the 2007 guidelines was then discussed and re-evaluated, with headings and subheadings decided; different coauthors were allocated separate subsections. Each coauthor then performed a detailed appraisal of the selected literature with discussions within the GDG to resolve any issues. All subsections were subsequently collated and edited to produce the final guideline.

##### LoE

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias <sup>a</sup>
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance, and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal <sup>a</sup>
3	Nonanalytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

RCT, randomized controlled trial. <sup>a</sup>Studies with a level of evidence '–' should not be used as a basis for making a recommendation.

## GoR

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Evidence drawn from a NICE technology appraisal
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, or Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the Guideline Development Group

RCT, randomized controlled trial; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

### Sonstige methodische Hinweise

- *This document has been prepared on behalf of the BAD and is based on the best data available when the document was prepared. It is recognized that under certain conditions it may be necessary to deviate from the guidelines, and that the results of future studies may require some of the recommendations herein to be changed. Failure to adhere to these guidelines should not necessarily be considered negligent, nor should adherence to these recommendations constitute a defence against a claim of negligence. Limiting the review to English language references was a pragmatic decision, but the authors recognize this may exclude some important information published in other languages.*

### **Active treatments**

All topical therapies for AK may result in side-effects of irritation. Some AKs proceed to ooze, crusting and soreness with local swelling. Details are cited in this guideline for the individual treatments and are included in the relevant PILs. It is important that the patient understands the extent of the area to be treated and anticipates the side-effects. The size of area will depend on a range of factors including the therapy, focal or scattered pathology and the conceptual model (field- or lesion-based treatment). Where morbidity is an ascendant concern, treatment should be initiated over a small area such as 4–10 cm<sup>2</sup> with flexible frequency to establish tolerance and confidence. Some treatments define a ceiling of surface area based on the aliquot of prescribed item, for example one tube of ingenol mebutate is a single dose for 25 cm<sup>2</sup>. Imiquimod 5% is issued in 250-mg sachets where directions include ‘one sachet only’ and to ‘cover the area’ typically with a centimeter margin around any pathology. Others recommend a maximum based on toxicity, such as 500 cm<sup>2</sup> for 5-FU 5%. Patients should be provided with advice on how to manage side-effects, with strategies including a break in treatment, altering the frequency of application, use of emollient and in some instances application of topical steroid.

### Key recommendations: topical therapies

- Emollient and sunscreen with advice on sun protection might be a satisfactory treatment for people with fluctuating grade 1 AKs.
- Education at the outset of using active topical therapies is important to ensure a full understanding of how to apply treatment and the nature of the side-effects, which can be marked.

- Active topical therapy is suited to use in primary and secondary care. Where possible, a management plan should be formulated that enables the patient to be managed in primary care.
- Topical therapy is suited to use as lesion- and field based treatment. Where used for field treatment, the size of the field needs to be defined with the patient to ensure anticipation and tolerance of side-effects.
- Failure of an individual lesion to respond to topical therapy indicates a need for further evaluation. This may include referral from primary care to secondary care or surgery to obtain histology and extend treatment.

Empfohlene aktive Therapien ohne explizite Priorisierung:

- 5-Fluorouracil (strength of recommendation A, level of evidence 1++)
- Imiquimod 5% cream (strength of recommendation A, level of evidence 1++)
- Diclofenac gel (strength of recommendation A, level of evidence 1+)
- Ingenol mebutate cream (150 ug g-1 face and scalp, 500 ug g-1 limbs and trunk) (strength of recommendation A, level of evidence 1+)
- Topical retinoids (strength of recommendation B, level of evidence 1+)

Key recommendations: physical and systemic therapies

- Education at the outset of using physical therapies is important to ensure a full understanding of the side effects, which can be marked and include scarring and altered pigmentation.
- Cryosurgery is a flexible and effective form of lesion based physical therapy that removes the patient involvement in their own care and requires administration in a service with cryosurgery.
- Curettage can be warranted for thicker (grade 3) AKs, where they are resistant to topical therapy and where there is suspicion that they may represent early SCC. Histology must always be obtained. Diagnostic biopsy may be warranted on the same basis, but is subject to sampling error.
- PDT is an effective treatment for confluent AKs, such as on the scalp, which are difficult to manage or resistant to treatment in the absence of invasive disease.
- PDT has low scarring potential and less risk of poor healing in comparison with other physical therapies at vulnerable sites such as the lower leg.
- Pretreatment with topical therapy can increase the efficacy of physical therapies.
- Failure of an individual lesion to respond to physical therapy indicates a need for further evaluation. This could include formal excision.
- Systemic therapy is usually given in the context of multiple grade 3 AKs, a history of serial SCCs and immunosuppression. Therapy might be preventive with a retinoid and should be undertaken as part of a multidisciplinary decision, which might include alternatives such as the reduction of immunosuppression.
  - Cryosurgery (strength of recommendation A, level of evidence 1++)
  - Surgery: There are no trials of surgery for AKs
  - Systemic therapy (strength of recommendation C, level of evidence 2+)
  - Photodynamic therapy (strength of recommendation A, level of evidence 1+)
  - Laser therapy (strength of recommendation B, level of evidence 1+)

- Combination treatment (k.A.)

---

**Werner R et al., 2015 [8].**

International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum

Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

The goal of these evidence- and consensus-based guidelines was the development of treatment recommendations appropriate for different subgroups of patients presenting with AK. A secondary aim of these guidelines was the implementation of knowledge relating to the clinical background of AK, including consensus-based recommendations for the histopathological definition, diagnosis and the assessment of patients.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

The guidelines development followed a pre-defined and structured process. For the underlying systematic literature review of interventions for AK, the methodology suggested by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement and Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology was adapted. All recommendations were consented during a consensus conference using a formal consensus methodology. Strength of recommendations was expressed based on the GRADE approach. If expert opinion without external evidence was incorporated into the reasoning for making a certain recommendation, the rationale was provided. The Guidelines underwent open public review and approval by the commissioning societies.

#### LoE/GoR

**Table 1** Strength of recommendations: wording, symbols and implications<sup>45,46</sup>

Strength	Wording	Symbols	Implications
<i>Strong recommendation for the use of an intervention</i>	'We recommend ...'	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.
<i>Weak recommendation for the use of an intervention</i>	'We suggest ...'	↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate.
<i>No recommendation with respect to an intervention</i>	'We cannot make a recommendation with respect to ...'	0	At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e.g. no evidence data available, conflicting outcomes, etc.)
<i>Weak recommendation against the use of an intervention</i>	'We suggest not to ...'	↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
<i>Strong recommendation against the use of an intervention</i>	'We recommend not to ...'	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.

## Sonstige methodische Hinweise

- **Hinweis!** → These guidelines will expire on 31 July 2018. The ILDS will be responsible to initiate an update.

## Treatment of patients with AK

**Table 7** Overview of the recommendations for the treatment of AK

	Single AK lesions ≥1 and ≤5 palpable or visible AK lesions per field or affected body region	Multiple AK lesions ≥6 distinguishable AK lesions in one body region or field	Field cancerization ≥6 AK lesions in one body region or field, and contiguous areas of chronic actinic sun damage and hyperkeratosis	Immunocompromised patients with AK AK at any of the mentioned severity degrees and a concomitant condition of immunosuppression
Sun protection in all patient subgroups!				
Strength of recommendation	↑↑ Cryotherapy	0.5% 5-FU 3.75% imiquimod Ingenol mebutate 0.015%/0.05% MAL-PDT, ALA-PDT		–
	↑ Curettage* 0.5% 5-FU, 5% 5-FU 0.5% 5-FU + 10% SA* 3.75% imiquimod 5% imiquimod ingenol mebutate 0.015/0.05% ALA-PDT, MAL-PDT	Cryotherapy† 3% diclofenac in 2.5% HA 5% 5-FU 0.5% 5-FU + 10% SA* 5% imiquimod, 2.5% imiquimod CO <sub>2</sub> -laser, Er:YAG-laser		Cryotherapy† Curettage* 5% 5-FU 5% imiquimod‡ ALA-PDT, MAL-PDT
	0 3% diclofenac in 2.5% HA 2.5% imiquimod CO <sub>2</sub> -laser, Er:YAG-laser	Curettage*		3% diclofenac in 2.5% HA 0.5% 5-FU 0.5% 5-FU + 10% SA 2.5% imiquimod, 3.75% imiquimod Ingenol mebutate 0.015%/0.05%
	↓ –	–		CO <sub>2</sub> -laser, Er:YAG-laser

5-FU, 5-fluorouracil; AK, actinic keratosis; ALA-PDT, 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy; HA, hyaluronic acid; MAL-PDT, methylaminolevulinate photodynamic therapy.

\*Discrete, hyperkeratotic AK lesions.

†Single or multiple discrete AK lesions, not for treatment of field cancerization.

‡For immunosuppression, different clinical situations may exist, e.g. iatrogenic medical immunosuppression after organ transplantation, iatrogenic medical immunosuppression because of autoimmune disorders, immunosuppression due to other reasons (haematological disorders, AIDS etc.). Depending on the underlying disease, special care has to be given to the selection of the treatment to avoid (auto-) immunostimulation that may lead to a worsening of the underlying condition.

**Table 8** Recommendations for patients who have single AK lesions

Intervention	Evidence/reasoning, see chapter (long version/results report) <sup>1</sup>	Strength of the recommendation	Percentage of agreement
For patients who have single AK lesions, we recommend using (↑↑) ...			
Cryotherapy	8.2/4.2	↑↑	≥75
For patients who have single AK lesions, we suggest using (↑) ...			
Curettage (discrete, hyperkeratotic lesions)	8.1/4.1	↑	≥90
0.5% 5-fluorouracil	8.5/4.5	↑	≥75
5% 5-fluorouracil	8.6/4.6	↑	≥50*
0.5% 5-fluorouracil + 10% salicylic acid (discrete, hyperkeratotic lesions)†	8.13/4.13	↑	≥75
3.75% imiquimod	8.8/4.8	↑	≥90
5% imiquimod	8.9/4.9	↑	≥75
Ingenol mebutate 0.015% (lesions on the face or scalp) and ingenol mebutate 0.05% (lesions on the trunk or extremities)	8.10/4.10	↑	≥75
ALA-PDT	8.11/4.11	↑	≥75
MAL-PDT	8.12/4.12	↑	≥75
We cannot make a recommendation (0) for patients who have single lesions with respect to ...			
3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel	8.4/4.4	0	≥75
2.5% imiquimod	8.7/4.7	0	≥90
CO <sub>2</sub> laser and Er:YAG laser	8.3/4.3	0	≥75

AK, actinic keratosis; ALA-PDT, 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy; MAL-PDT, methylaminolevulinic acid photodynamic therapy.

\*Experts who did not agree voted for making a strong recommendation (↑↑) or no recommendation (0) for the use of 5% 5-fluorouracil in patients with single AK lesions.

†To become effective, most of the treatments need to penetrate properly into the skin. Penetration can be hindered by strong hyperkeratosis and measures to remove the hyperkeratosis may be necessary. Due to the combination with salicylic acid, this treatment is particularly deemed appropriate for the treatment of discrete hyperkeratotic AK.

**Table 9** Recommendations for patients who have multiple AK lesions/field cancerization

Intervention	Evidence/reasoning, see chapter (long version/results report) <sup>1</sup>	Strength of the recommendation	Percentage of agreement
For patients who have multiple AK lesions/field cancerization, we recommend using (↑↑) ...			
0.5% 5-fluorouracil	8.5/4.5	↑↑	≥50*
3.75% imiquimod	8.8/4.8	↑↑	≥90
Ingenol mebutate 0.015% (lesions on the face or scalp) and ingenol mebutate 0.05% (lesions on the trunk or extremities)	8.10/4.10	↑↑	≥50†
ALA-PDT	8.11/4.11	↑↑	≥75
MAL-PDT	8.12/4.12	↑↑	≥75
For patients who have multiple AK lesions/field cancerization, we suggest using (↑) ...			
Cryotherapy (patients with multiple lesions, especially for multiple discrete lesions; not suitable for the treatment of field cancerization)	8.2/4.2	↑	≥90
3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel	8.4/4.4	↑	≥75
5% 5-fluorouracil	8.6/4.6	↑	≥50‡
0.5% 5-fluorouracil + 10% salicylic acid (discrete, hyperkeratotic lesions)§	8.13/4.13	↑	≥90
5% imiquimod	8.9/4.9	↑	≥75
2.5% imiquimod	8.7/4.7	↑	≥75
CO <sub>2</sub> laser and Er:YAG laser	8.3/4.3	↑	≥50¶
We cannot make a recommendation (0) for patients who have multiple AK lesions/field cancerization with respect to ...			
Curettage	8.1/4.1	0	≥90

AK, actinic keratosis; ALA-PDT, 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy; MAL-PDT, methylaminolevulinic acid photodynamic therapy.

\*Experts who did not agree voted for making a weak recommendation (↑) for the use of 0.5% 5-fluorouracil in patients with multiple lesions or field cancerization.

†Experts who did not agree voted for making a weak recommendation (↑) for the use of imiquimod in patients with multiple lesions or field cancerization.

‡Experts who did not agree voted for making a strong recommendation (↑↑) for the use of 5% 5-fluorouracil in patients with multiple lesions or field cancerization.

§To become effective, most of the treatments need to penetrate properly into the skin. Penetration can be hindered by strong hyperkeratosis and measures to remove the hyperkeratosis may be necessary. Due to the combination with salicylic acid, this treatment is particularly deemed appropriate for the treatment of discrete hyperkeratotic AK.

¶Experts who did not agree to this recommendation voted for making no recommendation (0) for the use of CO<sub>2</sub> laser or Er:YAG laser in patients with multiple lesions or field cancerization.

**Table 10** Recommendations for immunocompromized patients who have AK

Recommendations for immunocompromized patients presenting with AK	Evidence/reasoning: see chapter (long version/results report) <sup>1</sup>	Strength of the recommendation	Percentage of agreement
For immunosuppressed patients who have AK, we suggest using (†) ...			
Cryotherapy (especially for single lesions or multiple discrete lesions; not suitable for the treatment of field cancerization)	8.2/4.2	↑	≥75
Curettage (discrete, hyperkeratotic lesions)	8.1/4.1	↑	≥75
5% fluorouracil	8.6/4.6	↑	≥75
5% imiquimod*	8.9/4.9	↑	≥50†
ALA-PDT	8.11/4.11	↑	≥90
MAL-PDT	8.12/4.12	↑	≥75
We cannot make a recommendation (0) for immunosuppressed patients who have AK with respect to ...			
3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel	8.4/4.4	0	≥90
0.5% 5-fluorouracil	8.5/4.5	0	≥75%
0.5% 5-fluorouracil + 10% salicylic acid	8.13/4.13	0	≥75
2.5% imiquimod	8.7/4.7	0	≥90
3.75% imiquimod	8.8/4.8	0	≥90
Ingenol mebutate	8.10/4.10	0	≥90
For immunosuppressed patients who have AK, we suggest NOT using (‡) ...			
CO <sub>2</sub> laser and Er:YAG laser	8.3/4.3	↓	≥75

AK, actinic keratosis; ALA-PDT, 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy; MAL-PDT, methylaminolevulinate photodynamic therapy.

\*For immunosuppression, different clinical situations may exist, e.g. iatrogenic medical immunosuppression after organ transplantation, iatrogenic medical immunosuppression because of autoimmune disorders, immunosuppression due to other reasons (haematological disorders, AIDS etc.). Depending on the underlying disease, special care has to be given to the selection of the treatment to avoid (auto-) immunostimulation that may lead to a worsening of the underlying condition.

†Experts who did not agree voted for making a strong recommendation (††) for the use of 5% imiquimod in immunosuppressed patients.

<sup>1</sup>The long version of the guidelines is available as online supplement, the results report has been published at JEADV DOI: 10.1111/jdv.13179

### Combination of interventions:

- Pivotal clinical trials designed to gain government agency approval of a new field therapy employ study protocols whose endpoints maximize efficacy and minimize adverse effects. The adoption by dermatologists of these protocols has been met with some level of resistance due to the inconvenience of prolonged adverse effects, socially unacceptable appearance that can last weeks to months, patient compliance issues and physician reluctance to prescribe field therapies. Following a drug's approval and its widespread availability, dermatologists commonly recommend a modified protocol in an effort to enhance patient compliance, decrease adverse effects and maintain or enhance efficacy. In addition to modifying approved dosing regimens, field therapies have been combined or used sequentially with each other as well as with lesion-targeted therapies with the belief that the synergistic effects of the combined mechanisms of action would improve the results.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 29.05.2018**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Keratosi, Actinic] explode all trees
2	(actinic or solar* or senil* or (non next hyperkeratotic) or nonhyperkeratotic or (non next hypertrophic) or nonhypertrophic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(keratos* or keratoma* or hyperkeratos* or cheilitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	#2 and #3
5	#1 or #4
6	#5 Publication Year from 2013 to 2018

**SR, HTAs in Medline (PubMed) am 29.05.2018**

#	Suchfrage
1	actinic keratosis[MeSH Terms]
2	"Actinic cheilitis" [Supplementary Concept]
3	(((((actinic[Title/Abstract] OR solar*[Title/Abstract] OR senil*[Title/Abstract])) OR (non-hyperkeratotic[Title/Abstract] OR nonhyperkeratotic[Title/Abstract])) OR (non-hypertrophic[Title/Abstract] OR nonhypertrophic[Title/Abstract]))
4	(((((keratos*[Title/Abstract] OR keratoma*[Title/Abstract] OR hyperkeratos*[Title/Abstract] OR cheilitis[Title/Abstract]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
8	(#7) AND ("2013/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])



## Referenzen

1. **Calzavara-Pinton P, Zane C, Pacou M, Szeimies RM.** Bucher's indirect comparison of daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream versus diclofenac plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratosis. *Eur J Dermatol* 2016;26(5):487-492.
2. **De Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR.** British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol* 2017;176(1):20-43.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ingenolmebutat vom 4. Juli 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 30.05.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1764/2013-07-04\\_AM-RL-XII\\_Ingenolmebutat\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1764/2013-07-04_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_BAnz.pdf).
4. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ingenolmebutat - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 30.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 158). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-04\\_Ingenolmebutat\\_Nutzenbewertung\\_%2035a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-04_Ingenolmebutat_Nutzenbewertung_%2035a_SGB_V.pdf).
5. **Patel G, Armstrong AW, Eisen DB.** Efficacy of photodynamic therapy vs other interventions in randomized clinical trials for the treatment of actinic keratoses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2014;150(12):1281-1288.
6. **Stockfleth E, Sibbring GC, Alarcon I.** New Topical Treatment Options for Actinic Keratosis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2016;96(1):17-22.
7. **Tomás-Velázquez A, Redondo P.** Switching From Conventional Photodynamic Therapy to Daylight Photodynamic Therapy For Actinic Keratoses: Systematic Review and Meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108(4):282-292.
8. **Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, et al.** Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(11):2069-2079.