



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Tirbanibulin

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	10
4.	Verfahrensablauf.....	11
5.	Beschluss	13
6.	Anhang	17
B.	Bewertungsverfahren	20
1.	Bewertungsgrundlagen	20
2.	Bewertungsentscheidung.....	20
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	21
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	22
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	26
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	27
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	27
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	28
5.1	Stellungnahme Almirall Hermal GmbH	28
5.2	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V	49
5.3	Stellungnahme LEO Pharma GmbH.....	52
5.4	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	59

D.	Anlagen	63
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	63
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	74

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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tirbanibulin ist der 1. September 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. August 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA (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 Tirbanibulin 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 vorgetragene Stellungnahmen 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tirbanibulin 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

2.2.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tirbanibulin (Klisyri) gemäß Fachinformation

Klisyri ist angezeigt für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.02.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut:

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

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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:

zu 1. Im Anwendungsgebiet zur Behandlung aktinischer Keratosen sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen:

- Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (topisch)
- 5-Fluorouracil (5-FU) (topisch)
- 5-Fluorouracil plus Salicylsäure (topisch)
- Imiquimod (topisch)
- Aminolevulinsäure (im Rahmen einer photodynamischen Therapie)
- Methylaminolevulinat (im Rahmen einer photodynamischen Therapie)

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

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde am 21. Februar 2019 ein Nutzenbewertungsbeschluss nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ingenolmebutat gefasst (auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). Am 6. Juli 2020 wurde seitens der europäischen Kommission jedoch rechtsverbindlich entschieden, die Zulassung des Wirkstoffes Ingenolmebutat zu widerrufen, sodass mit Beschluss vom 20. August 2020 der Nutzenbewertungsbeschluss zu Ingenolmebutat aufgehoben wurde.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (topisch) und 5-Fluorouracil (topisch) zur Verfügung. 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 %). Insgesamt werden daher beide Therapieoptionen zur Behandlung der aktinischen Keratose empfohlen.

Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil plus Salicylsäure (topisch), Imiquimod (topisch) sowie Aminolevulinsäure und Methylaminolevulinat (jeweils im Rahmen einer photodynamischen Therapie) werden gegenüber den Wirkstoffen Diclofenac-Hyaluronsäure und 5-Fluorouracil als nachrangige Therapieoptionen eingestuft.

Vor dem Hintergrund, dass in der klinischen Praxis die Behandlung von multiplen Einzelläsionen und die Feldtherapie nicht immer eindeutig voneinander abgrenzbar sind, wird in der zu bewertenden Indikation auch die Behandlung von Einzelläsionen als eine Option angesehen. Hier betrachtet der G-BA die nicht-medikamentöse (chirurgische) Kryotherapie bei Einzelläsionen als eine in der praktischen Anwendung bewährte zweckmäßige Therapieoption.

In der Gesamtschau werden daher zur topischen Anwendung Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) und 5-Fluorouracil sowie die (chirurgische) Kryotherapie bei Einzelläsionen als relevante und gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen angesehen.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die ursprünglich benannte zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut beinhaltete auch den Wirkstoff Imiquimod. Der Wirkstoff Imiquimod ist zugelassen zur Behandlung von klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen 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. Folglich stellt der Wirkstoff Imiquimod gemäß Zulassung keine First-Line-Therapie zur Behandlung der aktinischen Keratose dar. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass Imiquimod in der Versorgung aufgrund des Nebenwirkungsprofils gegenüber einer Therapie mit Diclofenac-Hyaluronsäure oder 5-Fluorouracil als nachrangige Therapieoption anzusehen ist.

Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie anzupassen und den Wirkstoff Imiquimod nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation zu bestimmen.

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 Tirbanibulin wie folgt bewertet:

Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Tirbanibulin liegen keine direktvergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Daten aus den beiden Zulassungsstudien *KX01-AK-003* und *KX01-AK-004* vor. Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Phase III-Studien mit identischem Studiendesign, in denen Tirbanibulin gegenüber wirkstofffreier Grundlage (Vehikel) untersucht wurde. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit klinisch typischen, sichtbaren und diskreten aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut, wobei die Patientinnen und Patienten 4 bis 8 Läsionen innerhalb eines zusammenhängenden Behandlungsareals von 25 cm² aufweisen mussten. In beiden Studien wurden insgesamt 702 Erwachsene randomisiert im Verhältnis 1:1 den Behandlungsarmen Tirbanibulin (*KX01-AK-003*: N = 175; *KX01-AK-004*: N = 178) und Vehikel (*KX01-AK-003*: N = 176; *KX01-AK-004*: N = 173) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Behandlungslokalisierung (Gesicht oder Kopfhaut) im Verhältnis 2:1.

Die Behandlung mit Tirbanibulin oder Vehikel wurde in beiden Studienarmen über einen Behandlungszyklus von 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 1-mal täglich innerhalb eines markierten Behandlungsareals von den Patientinnen und Patienten selbst vorgenommen. Eine Begleitbehandlung zur Therapie der aktinischen Keratosen innerhalb des Behandlungsareals war nicht gestattet. Die maximale Studiendauer nach Beginn der

Behandlung betrug 8 Wochen. Primärer Endpunkt der Studien war die vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen an Tag 57. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Da in beiden Studien kein aktiver Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, sind diese zur Bewertung eines Zusatznutzens von Tirbanibulin nicht geeignet. Zudem wird eine Studiendauer von 8 Wochen in der vorliegenden Indikation als zu kurz erachtet.

Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer daher eine deskriptive Gegenüberstellung von gepoolten Daten der jeweiligen Behandlungsarme aus den beiden Tirbanibulin-Studien *KX01-AK-003* und *KX01-AK-004* im Vergleich zu publizierten Daten von Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Diese Daten sind ebenfalls zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die Aufbereitung der vorgelegten Daten nicht den methodischen Anforderungen entspricht, unter anderem fehlt eine Ähnlichkeitsprüfung.

In der Gesamtschau legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Klisyri mit dem Wirkstoff Tirbanibulin. Der Wirkstoff ist zugelassen für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5 Fluorouracil (5 FU) oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden Zulassungsstudien *KX01-AK-003* und *KX01-AK-004* vor, in denen jeweils Tirbanibulin gegenüber wirkstofffreier Grundlage (Vehikel) untersucht wurde. Direktvergleichende Daten von Tirbanibulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlen hingegen.

Auch die zusätzlich vorgelegte deskriptive Gegenüberstellung von Daten der beiden Tirbanibulin-Studien im Vergleich zu publizierten Daten von Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die Aufbereitung der vorgelegten Daten nicht den methodischen Anforderungen entspricht.

In der Gesamtschau legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Dies resultiert insbesondere aus den nicht aktuellen Daten zur Prävalenz der relevanten Erkrankung sowie den fehlenden validen Daten zum Anteil der nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen.

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 Klisyri (Wirkstoff: Tirbanibulin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/klisyri-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 2022).

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 Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Tirbanibulin-Salbe (Klisyri®) sollte über einen Behandlungszyklus von 5 aufeinanderfolgenden Tagen 1-mal täglich auf das Behandlungsareal im Gesicht oder auf der Kopfhaut aufgetragen werden. Die Salbe sollte in einer dünnen Schicht auf das Behandlungsareal von bis zu 25 cm² appliziert werden.

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 wird laut Fachinformation 5-Fluorouracil-Creme (Tolak®) einmal täglich für einen Behandlungszeitraum von 4 Wochen angewendet. Die Fachinformationen von Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) und 5-Fluorouracil-Creme enthalten jeweils keine Angaben zur Wiederholung eines Behandlungszyklus.

Die Anwendung von Tirbanibulin, Diclofenac-Hyaluronsäure und 5-Fluorouracil erfolgt jeweils topisch. Die Größe des Behandlungsareals richtet sich nach der Ausbreitung der aktinischen Keratose. Die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient werden standardisiert für ein Behandlungsareal von 25 cm² und einen Behandlungszyklus pro Jahr angegeben. Eine Behandlung größerer bzw. mehrerer Areale oder die Durchführung mehrerer Behandlungszyklen gemäß den jeweiligen Fachinformationen bleibt davon unberührt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tirbanibulin	1 x täglich	1	5	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	2 x täglich	1	60 - 90	60 - 90
5 Fluorouracil (Tolak®)	1 x täglich	1	28	28
(chirurgische) Kryotherapie	keine Angabe möglich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tirbanibulin-Salbe	250 mg Salbe $\hat{=}$ 2,5 mg Tirbanibulin (pro Beutel)	250 mg	1 x 250 mg	5	5 x 250 mg Salbe
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %)	0,5 g Gel $\hat{=}$ 15 mg Diclofenac	1 g	2 x 0,5 g	60 - 90	120 - 180 x 0,5 g Gel
5 Fluorouracil-Creme (Tolak®)	0,5 g Creme $\hat{=}$ 20 mg 5 FU	0,5 g	1 x 0,5 g	28	28 x 0,5 g Creme
(chirurgische) Kryotherapie	keine Angabe möglich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tirbanibulin (Salbe)	5 Beutel (à 250 mg Salbe)	120,01 €	1,77 €	6,02 €	112,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Diclofenac-Hyaluronsäure (Gel, 3 %)	90 g	95,00 €	1,77 €	3,97 €	89,26 €
5 Fluorouracil (Creme; Tolak®)	20 g	80,47 €	1,77 €	3,28 €	75,42 €
(chirurgische) Kryotherapie ²	keine Angabe möglich				

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022

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. Bürokratiekostenermittlung

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.

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Aufgrund der Rücknahme der Zulassung für den Wirkstoff Ingenolmebutat hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 25. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 26. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tirbanibulin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. August 2021 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 Tirbanibulin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2022 statt.

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 8. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2020	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Januar 2022 2. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Tirbanibulin (Aktinische Keratose, Olsen-Grad I)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tirbanibulin wie folgt ergänzt:**

Tirbanibulin

Beschluss vom: 17. Februar 2022

In Kraft getreten am: 17. Februar 2022

BAnz AT 22.03.2022 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Juli 2021):

Klisyri ist angezeigt für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tirbanibulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.

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

Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut

ca. 700 000 bis 1 380 000 Patientinnen und 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 Klisyri (Wirkstoff: Tirbanibulin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/klisyri-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tirbanibulin (Salbe)	112,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Diclofenac-Hyaluronsäure (Gel, 3 %)	89,26 €
5 Fluorouracil (Creme)	75,42
(chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen ³	keine Angabe möglich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II: Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

³ Die Kryotherapie ist mit der Versicherten-/Grundpauschale abgegolten.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tirbanibulin
(Aktinische Keratose, Olsen-Grad I)**

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Dezember 2021 (BAnz AT 02.03.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tirbanibulin wie folgt ergänzt:

Tirbanibulin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Juli 2021):

Klisyri ist angezeigt für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tirbanibulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.



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

Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut

ca. 700 000 – 1 380 000 Patientinnen und 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 Klisyri (Wirkstoff: Tirbanibulin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/klisyri-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tirbanibulin (Salbe)	112,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Diclofenac-Hyaluronsäure (Gel, 3 %)	89,26 €
5 Fluorouracil (Creme)	75,42 €
(chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen ¹	keine Angabe möglich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹ Die Kryotherapie ist mit der Versicherten-/Grundpauschale abgegolten.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. August 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Tirbanibulin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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 Patientengruppen"

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tirbanibulin (Aktinische Keratose, Olsen-Grad I) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tirbanibulin (Aktinische Keratose, Olsen-Grad I)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tirbanibulin
- **Handelsname:** Klisyri
- **Therapeutisches Gebiet:** Aktinische Keratose (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Almirall Hermal GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-722)

Modul 1

(pdf 372,54 kB)

Modul 2

(pdf 280,04 kB)

Modul 3

(pdf 774,54 kB)

Modul 4

(pdf 2,27 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/732/>

01.12.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tirbanibulin (Aktinische Keratose, Olsen-Grad I) - Gemeinsamer Bundesausschuss **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(pdf 1,12 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tirbanibulin (Klisyri®)

Klisyri ist angezeigt für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut.

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

Stand der Information: Juni 2019

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 01.12.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 423,58 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2021
 - Mündliche Anhörung: 10.01.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

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 Ärztesellschaften 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 **22.12.2021** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tirbanibulin - 2021-09-01-D-722*). 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 10.01.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Januar 2022 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Almirall Hermal GmbH	21.12.2021
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	15.12.2021
LEO Pharma GmbH	20.12.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2021

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
Almirall Hermal GmbH						
Frau Melzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Ocker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Sandner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Sickold	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)						
Herr Prof. Dr. Augustin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
LEO Pharma GmbH						
Frau Dr. Link	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Macheleidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Almirall Hermal GmbH

Datum	20.12.2021
Stellungnahme zu	Tirbanibulin / Klisyri®
Stellungnahme von	<i>Almirall Hermal GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tirbanibulin (Klisyri®) ist für die Feldtherapie erwachsener Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht und auf der Kopfhaut zugelassen [1]. Almirall reichte am 26.08.2021 beim G-BA ein Nutzendossier für Tirbanibulin im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 01.12.2021 veröffentlicht.</p> <p>Hintergrund</p> <p>Tirbanibulin ist eine neue chemische Substanz, die als topische Darreichungsform (Klisyri®) für die feldgerichtete Behandlung aktinischer Keratosen entwickelt wurde. Aktinische Keratosen bedingen eine große Krankheitslast insbesondere in der älteren Bevölkerung. Die bisherigen Behandlungsoptionen weisen dabei stets längere und zum Teil auch deutlich kompliziertere Anwendungsschemata (z. B. mit Anwendungspausen) auf. Zudem sind die bisherigen Therapieoptionen aufgrund teils schwerer lokaler Hautreaktionen bis hin zu systemischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie z. B. grippeähnlichen Symptomen mit großen Limitationen behaftet. Der Schweregrad lokaler Hautreaktionen, Länge der Therapie und Unsicherheiten bezüglich des Anwendungsschemas stellen in der Therapie aktinischer Keratosen die Hauptpunkte für eine Beeinträchtigung der Adhärenz und Persistenz dar [2-6]. Es besteht daher ein hoher Bedarf an innovativen, einfach und kurzzeitig anzuwendenden Therapien, die bei einer hohen</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirksamkeit gleichzeitig ein vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil aufweisen.</p> <p>Als Hemmstoff der Tubulinpolymerisation ist Tirbanibulin <i>first-in-class</i> und erweitert damit das Spektrum der Therapieoptionen im Indikationsgebiet aktinische Keratose um eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsalternative, die mit der einmal täglichen Anwendung an nur fünf aufeinanderfolgenden Tagen zusätzlich im Sinne des Patientennutzens einfach und kurz ist. Diese Vorteile werden auch in wissenschaftlichen <i>peer-reviewed</i> Publikationen zu topischen Arzneimitteln zur Behandlung aktinischer Keratosen bestätigt. So wird beispielsweise in einem systematischen Review die bessere Verträglichkeit und einfachere Anwendung von Tirbanibulin gegenüber den bisherigen - als zVT etablierten – Therapieoptionen hervorgehoben und bestätigt [7].</p> <p>Position von Almirall</p> <p>Die Zulassung von Tirbanibulin basiert auf den beiden kontrollierten Phase-III-Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Tirbanibulin bei Patienten mit aktinischen Keratosen untersuchten. Im Nutzendossier wurden vergleichende Daten für die Behandlung mit Tirbanibulin vs. Vehikel präsentiert. Diese Auswertungen zeigen nach fünftägiger Behandlung mit Tirbanibulin einen deutlichen therapeutischen Effekt bei einer gleichzeitig guten Verträglichkeit auf Niveau des Vehikels (siehe Modul 4 A). Zusätzlich wurden im Nutzendossier Daten für die Behandlung mit den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) präsentiert. Basierend auf dem guten Sicherheitsprofil, insbesondere bezüglich überwiegend milder bis moderater, transienter lokaler Hautreaktionen und der systemischen Verträglichkeit von Tirbanibulin</p>	<p>Da in beiden Studien kein aktiver Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, sind diese zur Bewertung eines Zusatznutzens von Tirbanibulin nicht geeignet. Zudem wird eine Studiendauer von 8 Wochen in der vorliegenden Indikation als zu kurz erachtet.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ist hieraus im Sinne eines therapeutischen Mehrwerts ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abzuleiten.	

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)
	<p>Almirall nimmt im Folgenden zu diesen spezifischen Aspekten Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zweckmäßige Vergleichstherapie • Informationsbeschaffung – Einschlusskriterien • Ableitung des Zusatznutzens • Patienten in der GKV-Zielpopulation • Kosten der Therapie für die GKV • Jahrestherapiekosten 	
S.5	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG merkt in Bezug auf die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) an:</p> <p><i>„Der pU schließt Ingenolmebutat als zVT aus, da es nicht mehr im Handel ist. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. In der aktuellen Fassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist Ingenolmebutat kein Bestandteil. Der pU sieht auch die (chirurgische) Kryotherapie</i></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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>zur Behandlung von Einzelläsionen nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da Tirbanibulin als Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut zugelassen sei. Dieses Vorgehen des pU bleibt ohne Konsequenz, da zu dieser Option für die vorliegende Nutzenbewertung keine relevanten Daten verfügbar sind. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.“</i></p> <p>Position von Almirall</p> <p>(chirurgische) Kryotherapie betreffend:</p> <p>Almirall hat am 12.06.2019 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zu der Frage der zVT für Tirbanibulin (Vorgangsnummer 2019-B-056) geführt. Der G-BA hat darin Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) oder Ingenolmebutat oder Imiquimod oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur topischen Behandlung benannt [8]. Bezüglich der (chirurgischen) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen merkt der G-BA dazu an, „dass, sofern in Abschnitt 4.2 der Fachinformation die Angabe einer feldgerichteten Dosierung enthalten sein sollte, als zweckmäßige Vergleichstherapie nur feldgerichtete Behandlungen</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass in der klinischen Praxis die Behandlung von multiplen Einzelläsionen und die Feldtherapie nicht immer eindeutig voneinander abgrenzbar sind, wird in der zu bewertenden Indikation auch die Behandlung von Einzelläsionen als eine Option angesehen. Hier betrachtet der G-BA die nicht-medikamentöse (chirurgische) Kryotherapie bei Einzelläsionen als eine in der praktischen Anwendung bewährte zweckmäßige Therapieoption.</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><i>in Frage kommen; eine (chirurgische) Kryotherapie wäre dann nicht zweckmäßig.“</i></p> <p>Die Fachinformation von Tirbanibulin [1] führt explizit in 4.1 und 4.2 die feldgerichtete Anwendung und Dosierung auf („<i>Klisyri ist angezeigt für die Feldtherapie ...“ (4.1) und „<i>Die Salbe sollte in einer dünnen Schicht auf das Behandlungsareal von bis zu 25 cm² appliziert werden.“ (4.2) Eine (chirurgische) Kryotherapie ist daher kein Bestandteil der vom G-BA festgelegten zVT.</i></i></p> <p>Ingenolmebutat betreffend:</p> <p>Bzgl. dem Ausschluss von Ingenolmebutat aus der zVT: Dieser wurde bereits durch den G-BA festgestellt (Vorgangsnummer 2020-B-040) [9].</p> <p>Imiquimod betreffend:</p> <p>Im Vergleich mit dem Anwendungsgebiet von Tirbanibulin weist Imiquimod eine explizite Anwendungseinschränkung auf. So ist Imiquimod ausschließlich indiziert „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“ [10, 11] bzw. „bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Der Wirkstoff Imiquimod ist zugelassen zur Behandlung von klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen 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. Folglich stellt der Wirkstoff Imiquimod gemäß Zulassung keine First-Line-Therapie zur Behandlung der</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind“ [12]. Arzneimittel mit Imiquimod sind daher nachrangig und nur für eine eingeschränkte Patientenpopulation einzusetzen. Um innerhalb der zVT auch die Zulassung zu berücksichtigen, ist Imiquimod entsprechend als nachrangige Therapieoption zu betrachten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Gemäß den G-BA Beratungsanforderungen 2019-B-056 und 2020-B-040 stellt Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5 %) oder nachrangig Imiquimod die zVT für das Anwendungsgebiet von Tirbanibulin dar. Imiquimod ist nur nachrangig gemäß den oben genannten Einschränkungen der jeweiligen Fachinformation als zweckmäßig in Betracht zu ziehen.</p>	<p>aktinischen Keratose dar. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass Imiquimod in der Versorgung aufgrund des Nebenwirkungsprofils gegenüber einer Therapie mit Diclofenac-Hyaluronsäure oder 5-Fluorouracil als nachrangige Therapieoption anzusehen ist.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie anzupassen und den Wirkstoff Imiquimod nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation zu bestimmen.</p>
S.5	<p>Informationsbeschaffung – Einschlusskriterien</p> <p>Das IQWiG merkt in Bezug auf die Einschlusskriterien in der Nutzenbewertung an:</p> <p><i>„Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der keine Mindestdauer vorsieht.“</i></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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position von Almirall</p> <p>Die Festlegung einer Mindestdauer von 24 Wochen ist nicht sachgerecht. Im Sinne einer Verfahrenskonsistenz ist im Anwendungsgebiet „aktinische Keratose“ für die Mindestdauer von RCT maximal der primäre Bewertungszeitpunkt des therapeutischen Effekts laut Fachinformation zu berücksichtigen [13, 14]. In der frühen Nutzenbewertung von Ingenolmebutat wurden Daten von Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) und Ingenolmebutat bewertet. Der primäre Bewertungszeitpunkt von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) liegt bei 30 Tagen nach der abgeschlossenen Therapie von 60 bis 90 Tagen, also bei maximal 120 Tagen. Der primäre Bewertungszeitpunkt von Ingenolmebutat liegt bei 8 Wochen nach der abgeschlossenen Therapie von 3 Tagen. Der Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) wurde daher nicht nach 24 Wochen, sondern entsprechend der Angaben der jeweiligen Fachinformationen nach 120 Tagen (17 Wochen) bzw. ergänzend nach 8 Wochen nach Therapiebeginn bewertet. Aufgrund der unterschiedlichen Bewertungszeitpunkte von Tirbanibulin und den Arzneimitteln der zVT erscheint es für Almirall angemessen, keine Einschränkung bezogen auf die Studiendauer vorzunehmen.</p>	<p>Da in beiden Studien kein aktiver Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, sind diese zur Bewertung eines Zusatznutzens von Tirbanibulin nicht geeignet. Zudem wird eine Studiendauer von 8 Wochen in der vorliegenden Indikation als zu kurz erachtet.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens sollten RCTs ohne Berücksichtigung einer Mindestdauer herangezogen werden. Als Bewertungszeitpunkt sollten die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen berücksichtigt werden.</p>	
S.7	<p>Ableitung des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG merkt in Bezug auf die Ableitung des Zusatznutzens in der Nutzenbewertung an:</p> <p><i>„Die deskriptive Gegenüberstellung der Daten aus den Tirbanibulin-Studien im Vergleich zu publizierten Daten von Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind ebenfalls nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens. Die Aufbereitung der Daten in Modul 4A des Dossiers entspricht nicht den Anforderungen der Dossievorlagen, unter anderem fehlt eine Ähnlichkeitsprüfung. Die vom pU vorgelegten Daten sind daher insgesamt nicht für die Bewertung von Tirbanibulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.“</i></p> <p>Position von Almirall</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Gegensatz zu der Nutzenbewertung des IQWiG sieht Almirall die im Dossier vorgelegten Daten als geeignet an, um den Zusatznutzen von Tirbanibulin zu bewerten. So stellen Angaben aus Fachinformationen und Bewertungsberichten von Zulassungsbehörden bewertungsrelevante Daten dar, die eine Gegenüberstellung zur Ableitung eines Zusatznutzens ermöglichen. Aus den Angaben der Fachinformationen und Bewertungsberichten der Arzneimittel der zVT ergeben sich teils schwere lokale Hautreaktionen und im Falle von Imiquimod auch systemische, grippeähnliche Symptome. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden bei der Behandlung mit Tirbanibulin nicht oder nur in einem geringen Ausmaß beobachtet.</p> <p>Die im Dossier dargestellten deutlichen Vorteile von Tirbanibulin gegenüber den Arzneimitteln der zVT hinsichtlich des Auftretens lokaler Hautreaktionen und systemischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen basieren auf zulassungsbegründenden Pivotalstudien. Hierbei wurden bei den Arzneimitteln der zVT teils schwere Hautreaktionen, wie Ulzerationen, Schwellungen und Verkrustungen sowie grippeähnliche Symptome als systemische unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet. Das Auftreten dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen stellt für behandelnde Ärzte wie auch für Patienten relevante Einschränkungen der Therapie dar, sodass diese auch in den</p>	<p>Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer eine deskriptive Gegenüberstellung von gepoolten Daten der jeweiligen Behandlungsarme aus den beiden Tirbanibulin-Studien <i>KX01-AK-003</i> und <i>KX01-AK-004</i> im Vergleich zu publizierten Daten von Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Diese Daten sind zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die Aufbereitung der vorgelegten Daten nicht den methodischen Anforderungen entspricht, unter anderem fehlt eine Ähnlichkeitsprüfung.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechenden Fachinformationen und den Bewertungsberichten der Zulassungsbehörde berichtet werden [15-18]. Der Bezug auf Fachinformationen (als behördlich genehmigte Quellen) ist auch für den G-BA nicht ungewöhnlich. So zieht der G-BA bspw. die amtlichen Fachinformationen für den Nachweis der therapeutischen Verbesserung heran ([19], 4. Kapitel § 27 (1)) oder leitet in seiner Herleitung der zVT den Stellenwert von 5-FU im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) nicht von vergleichenden Studien, sondern letztlich aus den Informationen der Pivotalstudien und Fachinformationen ab [8, 13, 20].</p> <p>Die aus den Bewertungsberichten und Fachinformationen in Modul 4 A dargestellten Daten ermöglichen daher einen qualitativen Vergleich. Da sich hieraus aufgrund des geringeren Schweregrades der Nebenwirkungen ein relevanter, qualitativer Vorteil für die Behandlung mit Tirbanibulin ergibt, ist ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abzuleiten. Die Anforderungen der Dossievorlage sind diesbezüglich nicht sachdienlich. Unsicherheiten des Vergleiches sind im Rahmen der Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zu beurteilen. Infolge des fehlenden direkten Vergleiches leitet Almirall Hermal daher trotz der hohen Aussagekraft der Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 nur einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vorliegende Evidenz auf Basis der Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 und einer Gegenüberstellung zu den Arzneimitteln der zVT ist geeignet, um einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Erwachsenen mit nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut abzuleiten.</p>	
S.11	<p>Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG merkt in Bezug auf die Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Nutzenbewertung an:</p> <p><i>„Es ist daraufhin zuweisen, dass die Prävalenzangaben auf Daten beruhen, die mehr als 10 Jahre zurückliegen. Wie der pU selbst anmerkt, ist bei einer alternden Gesellschaft eine Zunahme der Fälle mit aktinischer Keratose zu erwarten. Zum Ausgleich der hieraus resultierenden tendenziellen Unterschätzung kann die vom pU ausgewiesene Spanne zugrunde gelegt werden. Zukünftig sind jedoch aktuellere Daten zur Prävalenz wünschenswert.“</i></p> <p>Position von Almirall</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es existieren keine aktuelleren Daten zur Epidemiologie aktinischer Keratosen in Deutschland. Aktinische Keratosen sind keine meldepflichtige Erkrankung und werden zudem nicht in Krebsregistern erfasst. Die im Dossier dargestellten Daten zur Prävalenz sind mit der Kombination einer Kassendatenanalyse und Kohortenstudie als reliable Datenquelle und bestverfügbare Evidenz zur Ermittlung der Prävalenz in Deutschland anzusehen.</p> <p>Änderungen in der Demografie werden durch die herangezogene Prognose zur Bevölkerungsentwicklung Erwachsener berücksichtigt. Weiterhin ist die Bezugnahme auf ältere Kassendaten nicht ungewöhnlich. Tatsächlich beruhen auch aktuelle Forschungsarbeiten, wie die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz des kutanen Melanoms und des nicht-melanozytären Hautkrebses aus 2019, auf älteren Daten (2012) [21]. Trotz der älteren Daten folgern die Autoren, dass die epidemiologischen Maßzahlen als Grundlage für weitere Analysen des medizinischen Versorgungsbedarfs von Hautkrebspatienten sowie der damit verbundenen Kosten herangezogen werden können. Aus Sicht von Almirall trifft dies auch für die epidemiologischen Maßzahlen von Patienten mit aktinischen Keratosen zu, die aus dem gleichen Zeitraum stammen.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Dies resultiert insbesondere aus den nicht aktuellen Daten zur Prävalenz der relevanten Erkrankung sowie den fehlenden validen Daten zum Anteil der nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die von Almirall dargestellten Daten zur Epidemiologie aktinischer Keratosen spiegeln die Prävalenz und Inzidenz aktinischer Keratosen in Deutschland auf Basis der aktuell verfügbaren Evidenz wider.</p>	
S.12 f.	<p>Kosten der Therapie für die GKV</p> <p>Das IQWiG merkt in Bezug auf die Kosten der Therapie für die GKV in der Nutzenbewertung an:</p> <p><i>„Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie genannt: Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) oder Imiquimod oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen.“</i></p> <p>[...]</p> <p><i>„Zur (chirurgischen) Kryotherapie macht der pU keine Kostenangaben.“</i></p> <p>Position von Almirall</p> <p>Wie bereits zu dem ersten spezifischen Aspekt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, ist Tirbanibulin als feldgerichtete</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie zugelassen. Die (chirurgische) Kryotherapie für die Behandlung von Einzelläsionen ist bei einer feldgerichteten Behandlung nicht zweckmäßig und daher auch kein Bestandteil der vom G-BA für Tirbanibulin festgelegten zVT. Folglich ist die Angabe von Kosten für die (chirurgische) Kryotherapie für die Behandlung von Einzelläsionen nicht sachgerecht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zur (chirurgischen) Kryotherapie macht der pU keine Kostenangaben. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass in der klinischen Praxis die Behandlung von multiplen Einzelläsionen und die Feldtherapie nicht immer eindeutig voneinander abgrenzbar sind, wird in der zu bewertenden Indikation auch die Behandlung von Einzelläsionen als eine Option angesehen. Hier betrachtet der G-BA die nicht-medikamentöse (chirurgische) Kryotherapie bei Einzelläsionen als eine in der praktischen Anwendung bewährte zweckmäßige Therapieoption.</p>
S.14	<p>Jahrestherapiekosten</p> <p>Das IQWiG merkt in Bezug auf die Jahrestherapiekosten in der Nutzenbewertung an: <i>„Bei Imiquimod (3,75 % und 5 %) ist eine zu lange Behandlungsdauer angesetzt.“</i></p> <p>Position von Almirall</p> <p>Für die Angabe der Behandlungsdauern werden Behandlungsintervalle betrachtet. Dabei kann ein Behandlungsintervall mehrere Zyklen beinhalten, insbesondere</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>falls der therapeutische Effekt erst später eintrifft bzw. der Patient noch nicht vollständig anspricht und der therapeutische Effekt daher in angemessenen Abständen zu einem späteren Zeitpunkt erneut bewertet werden muss. Die Annahme mehrerer Zyklen folgt dabei der Angaben der jeweiligen Fachinformationen.</p> <p>Gemäß Fachinformation wird Imiquimod 3,75 % einmal täglich über zwei Behandlungszyklen von jeweils zwei Wochen, die durch einen zweiwöchigen behandlungsfreien Zeitraum getrennt sind, aufgetragen [12]. Aktinische Keratosen, die acht Wochen nach dem zweiten Zyklus nicht vollständig auf die Therapie ansprechen, sollten erneut sorgfältig bewertet und eine weitere zweiwöchige Behandlung kann in Betracht gezogen werden. Aktinische Keratosen, die nach zwei zweiwöchigen Zyklen abgeheilt sind und in der Folge wieder auftreten, können nach mindestens zwölf Wochen Behandlungspause erneut mit einem oder zwei weiteren Zyklen von zwei Wochen behandelt werden. Es ergeben sich ein bis zwei Zyklen à 2 x 2 Wochen.</p> <p>Die Fachinformation zu Imiquimod 5 % gibt einen Behandlungsmodus von vier Wochen jeweils dreimal wöchentlich an [10, 11]. Nach einem vierwöchigen behandlungsfreien Zeitraum soll die Abheilung der aktinischen Keratosen beurteilt werden. Wenn noch aktinische Keratosen vorhanden sind, soll die Behandlung für weitere vier Wochen fortgesetzt werden. Wenn</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aktinische Keratosen nach einem oder zwei vierwöchigen Behandlungszeiträumen abgeheilt waren, später aber wieder auftreten, können diese erneut, nach einer mindestens 12-wöchigen Behandlungspause, mit einem oder zwei weiteren vierwöchigen Behandlungszeiträumen behandelt werden. Es ergeben sich somit ein bis vier Behandlungszyklen à vier Wochen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die bei Imiquimod angegebenen Behandlungsdauern sind plausibel, da sie den Zeitraum der Behandlung mit dem jeweiligen Arzneimittel entsprechend der Fachinformation wiedergeben.</p> <p>Für Patienten mit partiellem Ansprechen sind dies bei Imiquimod 3,75 % zwei Behandlungszyklen von jeweils zwei Wochen und einer weiteren zweiwöchigen Behandlung (42 Behandlungstage); bei Imiquimod 5 % ein Behandlungszyklus von vier Wochen und eine weitere vierwöchige Behandlung (24 Behandlungstage).</p> <p>Für Patienten mit Wiederauftreten abgeheilte Läsionen können bei Imiquimod 3,75 % (nach zwei zweiwöchigen Behandlungszyklen) erneut ein oder zwei weitere Behandlungszyklen von zwei Wochen folgen (42 bis 56 Behandlungstage); bei Imiquimod 5 % können (nach ein oder zwei vierwöchigen Behandlungszeiträumen) erneut ein bis zwei</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)
	vierwöchige Behandlungszeiträume folgen (24 bis 48 Behandlungstage).	

Literaturverzeichnis

1. Almirall S.A. (2021): Klisyri® 10 mg Salbe; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Erntoft S, Norlin JM, Pollard C, Diepgen TL (2016): Patient-reported adherence and persistence to topical treatments for actinic keratosis: a longitudinal diary study. *British Journal of Dermatology*; 175(5):1094-6.
3. Longo I, Serra-Guillén C (2018): Quality of Life, Behaviour and Attitudes towards Actinic Keratosis in Spain: The PIQA Study. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*; 109(4):331-9.
4. Neri L, Peris K, Longo C, Calvieri S, Frascione P, Parodi A, et al. (2019): Physician–patient communication and patient-reported outcomes in the actinic keratosis treatment adherence initiative (AK-TRAIN): a multicenter, prospective, real-life study of treatment satisfaction, quality of life and adherence to topical field-directed therapy for the treatment of actinic keratosis in Italy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 33(1):93-107.
5. Norrlid H, Norlin JM, Holmstrup H, Malmberg I, Sartorius K, Thormann H, et al. (2018): Patient-reported outcomes in topical field treatment of actinic keratosis in Swedish and Danish patients. *Journal of Dermatological Treatment*; 29(1):68-73.
6. Foley P, Stockfleth E, Peris K, Basset-Seguín N, Cerio R, Antonio Sanches J, et al. (2016): Adherence to topical therapies in actinic keratosis: A literature review. *Journal of Dermatological Treatment*; 27(6):538-45.
7. Rajkumar JR, Armstrong AW, Kircik LH (2021): INDIVIDUAL ARTICLE: Safety and Tolerability of Topical Agents for Actinic Keratosis: A Systematic Review of Phase 3 Clinical Trials. *J Drugs Dermatol*; 20(10):s4s-s14.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-056.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2020-B-040 (ursprüngliches Verfahren 2019-B-056) KX2-391 zur Behandlung der aktinischen Keratose.
10. Basics GmbH (2018): AKSUNIM® 50 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. MEDA AB (1998): Aldara® 5 % Creme; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. MEDA AB (2012): Zyclara® 3,75 % Creme; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ingenolmebutat. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5968/2019-02-21_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_ZD.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ingenolmebutat (aktinische Keratose), IQWiG-Berichte –Nr. 685. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2547/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ingenolmebutat_D-378.pdf.

15. Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH (2020): Tolak® 40 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (2010): Public Assessment Report Repeat-Use Mutual Recognition procedure: Solaraze 3 % gel. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/0a87bfae20f4c8b4c676a2b445b7f3de49936f65>.
17. European Medicines Agency (EMA) (2012): Assessment report Zyclara [Zugriff: 17.12.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zyclara-epar-public-assessment-report_en.pdf.
18. European Medicines Agency (EMA) (2006): Scientific Discussion Aldara. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/aldara-h-c-179-ii-0026-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 4. November 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 08.12.2021 B3 in Kraft getreten am 9. Dezember 2021. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a DGB V - Vorgang: 2019-B-056.
21. Krensel M, Petersen J, Mohr P, Weishaupt C, Augustin J, Schäfer I (2019): Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von Hautkrebs in Deutschland. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft; 17(12):1239-50.

5.2 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V

Datum	17.12.2021
Stellungnahme zu	Tirbanibulin / Klisyri
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Kürzere Studiendauer akzeptieren</u></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) äußert sich im Rahmen der Dossierbewertung wie folgt: <i>„Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der keine Mindestdauer vorsieht.“</i></p> <p>In der Frühen Nutzenbewertung zu Ingenolmebutat (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-378) wurde im gleichen Anwendungsgebiet „aktinische Keratose“ eine Studiendauer von 120 Tagen (17 Wochen) als ausreichend für eine Bewertung des Zusatznutzens anerkannt. Das IQWiG setzte damals als Mindestdauer einen Zeitraum an, der eine zulassungskonforme Anwendung der verglichenen Wirkstoffe erlaubte bzw. eine Auswertung an den in der Fachinformation angegebenen Zeitpunkten, zu denen die optimale therapeutische Wirkung zu erwarten war, ermöglichte.</p> <p>Um eine konsistente Vorgehensweise bei den Bewertungen zu erhalten, ist die Vorgehensweise des IQWiG, nur Studien mit mindestens 24 Wochen Studiendauer heranzuziehen, nicht sachgerecht.</p> <p>Vielmehr sind die Interventionen an den durch die Zulassung vorgegebenen Beurteilungszeitpunkten zu bewerten.</p> <p>Daher sind auch Studien mit kürzerer Dauer als 24 Wochen für eine Nutzenbewertung geeignet.</p>	<p>Da in beiden Studien kein aktiver Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, sind diese zur Bewertung eines Zusatznutzens von Tirbanibulin nicht geeignet. Zudem wird eine Studiendauer von 8 Wochen in der vorliegenden Indikation als zu kurz erachtet.</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:	

5.3 Stellungnahme LEO Pharma GmbH

Datum	20. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Tirbanibulin/Klisyri® (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-722)
Stellungnahme von	<i>LEO Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit dem 16. Juli 2021 ist Tirbanibulin (Klisyri®) zugelassen zur „Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen“ [1]. Die Markteinführung durch die Almirall Hermal GmbH erfolgte am 01. September 2021.</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde am 01. Dezember 2021 die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht [2].</p> <p>LEO Pharma möchte die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung von Tirbanibulin Stellung zu nehmen. LEO Pharma hat ebenfalls ein Produkt im Anwendungsgebiet vertrieben (Wirkstoff: Ingenolmebutat, Handelsname: Picato®), dessen Zulassung für Deutschland aber mittlerweile erloschen ist. Ingenolmebutat ist zwischen 2013 und 2019 zweimal durch IQWiG und G-BA evaluiert worden (Vorgangsnummern 2013-01-15-D-046 und 2018-09-01-D-378). Zudem bezieht sich die Almirall Hermal GmbH mehrfach auf die Dossiers für Ingenolmebutat. Daher betrifft die Dossierbewertung von Tirbanibulin die LEO Pharma GmbH.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma 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. 3, 4, 5, 8, 12, 15	<p>Anmerkung zur Kryotherapie als zVT</p> <p>Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmte Kryotherapie stimmt bezüglich ihres Anwendungsgebiets nicht mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tirbanibulin überein und ist daher aus der Gruppe der zVT auszuschließen.</p> <p>Während Tirbanibulin explizit für die Feldtherapie zugelassen ist, d.h. die flächige Therapie eines zusammenhängenden lichtgeschädigten Areals (25 cm²), welches durch das Auftreten mehrerer aktinischer Keratosen in diesem Areal gekennzeichnet ist, ist die Kryotherapie aufgrund ihrer flächig stark begrenzten Einsatzmöglichkeiten nur für die Therapie von Einzelläsionen geeignet.</p> <p>Auch durch die spezifizierende Zusatzangabe des G-BA zur Kryotherapie, „bei der Behandlung von Einzelläsionen“, wird diese Diskrepanz nicht aufgelöst, da das therapeutische Konzept der Feldtherapie darin besteht, nicht nur die Läsionen im Areal sondern auch die umgebende vorgeschädigte Haut zu behandeln. Dies wird von der Kryotherapie nicht abgedeckt. Sie kann im Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßig betrachtet werden.</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass in der klinischen Praxis die Behandlung von multiplen Einzelläsionen und die Feldtherapie nicht immer eindeutig voneinander abgrenzbar sind, wird in der zu bewertenden Indikation auch die Behandlung von Einzelläsionen als eine Option angesehen. Hier betrachtet der G-BA die nicht-medikamentöse (chirurgische) Kryotherapie bei Einzelläsionen als eine in der praktischen Anwendung bewährte zweckmäßige Therapieoption.</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

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)
	<p>Auch die Anwendung von Tirbanibulin zur läsionsgerichteten Therapie einer Einzelläsion stellt nach unserer Ansicht eine unsachgemäße Anwendung dar, welche nicht durch die Zulassung abgedeckt ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung der Kryotherapie aus der Gruppe der zVT.</p>	
S. 5, letzter Absatz	<p>Anmerkung: Im Rahmen seiner Dossierbewertung verweist das IQWiG auf: <i>„Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der keine Mindestdauer vorsieht.“</i></p> <p>Aus Sicht von LEO Pharma ist im Rahmen der vorliegenden Evaluation die Mindeststudiendauer von 24 Wochen kein geeignetes Einschlusskriterium für die zu berücksichtigenden RCT.</p> <p>Unabhängig von der Tatsache, dass der pU keine geeignete Studie identifizieren konnte, weist die Fachinformation für Tirbanibulin</p>	<p>Da in beiden Studien kein aktiver Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, sind diese zur Bewertung eines Zusatznutzens von Tirbanibulin nicht geeignet. Zudem wird eine Studiendauer von 8 Wochen in der vorliegenden Indikation als zu kurz erachtet.</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

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)
	<p>keine Zulassung für derartig lange Studiendauern auf. Dort heißt es „Der therapeutische Effekt kann rund 8 Wochen nach Behandlungsbeginn beurteilt werden. Ist das behandelte Areal zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle rund 8 Wochen nach Beginn des Anwendungszyklus oder später nicht vollständig abgeheilt, sollte die Behandlung neu bewertet und überprüft werden. Es liegen keine klinischen Daten vor für mehr als einen Behandlungszyklus bestehend aus 5 aufeinanderfolgenden Behandlungstagen (siehe Abschnitt 4.4). Falls ein Rezidiv oder neue Läsionen innerhalb des Behandlungsareals auftreten, sollten andere Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden.“</p> <p>Zwar beruht die Erkrankung auf einem chronischen Lichtschaden der Haut [3], dennoch handelt es sich bei Tirbanibulin gemäß Zulassung um eine singuläre Akuttherapie, welche nach 5 Tagen Behandlungsdauer praktisch beendet ist. Die abschließende Bewertung (inkl. Nachbeobachtungszeit) erfolgt nach 8 Wochen. Danach kann die Einzelbehandlung als abgeschlossen betrachtet werden. Eine erneute Behandlung ist bislang nicht zugelassen. Eine Betrachtung nach 24 Wochen ist demgemäß nicht zweckmäßig.</p> <p>Zudem muss berücksichtigt werden, dass ein Wiederauftreten einer Einzelläsion nach beispielsweise 24 Wochen nicht zwingend als Wirkverlust der zu bewertenden Behandlung betrachtet werden kann, sondern dass es sich dabei um eine neue Einzelläsion im</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

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)
	<p>vorgeschädigten Areal handelt, die wahrscheinlich kausal in keinem Zusammenhang mit den ursprünglich beobachteten Läsionen steht und auch nicht mit den Effekten der Behandlung in Zusammenhang steht.</p> <p>Abschließend sei noch auf die erneute Nutzenbewertung von Ingenolmebutat hingewiesen (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-378), in der sowohl IQWiG als auch G-BA folgerichtig eine Studiendauer von 17 Wochen als (gemäß Zulassung Ingenolmebutat und Diclofenac) ausreichend erachtet haben. Der Zusatznutzen wurde erteilt. Das Studiendesign der zugrundeliegenden Studie wurde mit dem G-BA vorab im Beratungsgespräch erörtert.</p> <p>Eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen korreliert nicht mit der Zulassung von Tirbanibulin im Anwendungsgebiet. Die zu Woche 24 beobachtbaren Effekte könnten nicht valide mit den Behandlungseffekten in Zusammenhang gebracht werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der entsprechende Hinweis auf eine notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen wäre im vorliegenden Fall zu streichen.</p>	

Literaturverzeichnis:

[1] Fachinformation Klysiri 10mg/g Salbe, Almirall Hermal GmbH_07/2021

[2] Nutzenbewertung-IQWiG_Tirbanibulin_D-722_2021-09-01

[3] Leitlinie (Langversion) Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut_AWMF-Reg.-Nr. 032/022OL_2020

Zusammenfassende Dokumentation

5.4 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2021
Stellungnahme zu	Tirbanibulin (Klisyri)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Zusammenfassende Dokumentation

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2021 eine Nutzenbewertung zu Tirbanibulin (Klisyri) von Almirall Hermal GmbH veröffentlicht.</p> <p>Tirbanibulin ist zugelassen für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3%) oder 5 Fluorouracil (5 FU) oder Imiquimod oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Vergleich von Behandlungsarmen aus Tirbanibulin mit publizierten Daten von Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller sieht im Dossier hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</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:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Tirbanibulin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Januar 2022

von 13.30 Uhr bis 14.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Melzer

Herr Dr. Ocker

Herr Sandner

Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)**:

Herr Prof. Dr. Augustin

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmende der Firma **LEO Pharma GmbH**:

Frau Dr. Link

Herr Dr. Macheleidt

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zu Beginn des neuen Jahres – erster Anhörungstag – begrüße ich Sie ganz herzlich, wünsche Ihnen allen ein frohes und gutes neues Jahr, das hoffentlich irgendwann mal wieder ein bisschen normaler wird als die vergangenen zwei Jahre. Wir machen aber hier weiter, wie wir im vergangenen Jahr aufgehört haben, mit unseren digitalen Anhörungen. Wir haben es jetzt mit dem Wirkstoff Tirbanibulin, Markteinführung, zu tun, der zur Behandlung der aktinischen Keratose eingesetzt wird. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November des vergangenen Jahres. Wir haben hierzu Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Almirall Hermal, dann von LEO Pharma, dann keine Stellungnahmen von Fachgesellschaften oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dafür aber Stellungnahmen des vfa und des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Almirall müssten zugeschaltet sein Frau Melzer, Herr Dr. Ocker, Herr Sandner und Frau Dr. Sickold, für LEO Pharma Frau Dr. Link und Herr Dr. Macheleidt, für den vfa Herr Dr. Rasch und für den BPI Herr Dr. Wilken – er fehlt noch, okay.

Herr Prof. Dr. Augustin (DGG): Ich hatte für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft eine Stellungnahme eingereicht und bin auch anwesend, Herr Dr. von Kiedrowski auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die ist bei mir nicht registriert, aber gut. Dann nehmen wir Herrn Professor Augustin und Herrn Dr. Kiedrowski noch auf die Teilnehmerliste. Wir hatten uns heute Morgen schon herzlichst begrüßt. Vor diesem Hintergrund wiederhole ich das, was wir heute Morgen schon an Höflichkeiten und Neujahresgrüßen ausgetauscht haben. Sie sind dann auch auf der Teilnehmerliste.

Dann kommen wir zurück zum pharmazeutischen Unternehmer. Wer möchte einführend zum Produkt und zur Dossierbewertung Stellung nehmen? – Frau Sickold.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Das mache ich gerne. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns zum einen für die Neujahrsglückwünsche und grüßen auch gerne zurück, und wir bedanken uns für die Einladung und die Gelegenheit, hier über Tirbanibulin sprechen zu können. Bevor ich in die Thematik einführe, vielleicht kurz die Funktionen hier im Team: Herr Dr. Ocker ist Medical Director, Frau Antje Melzer ist Medical Advisor; beide werden also zu den medizinischen Aspekten Stellung nehmen, Herr Sandner ist Market-Access-Manager und zuständig für die Dossiererstellung. Mein Name ist Silvia Sickold, ich bin verantwortlich für den Bereich Market Access.

Wir würden gerne eingangs kurz in die Indikation aktinische Keratosen und klinische Daten zu Tirbanibulin einführen, bevor wir zu weiteren Verfahrensdetails kommen. Wenn das für Sie in Ordnung ist, Herr Professor Hecken, würde ich Sie bitten, meinem Kollegen, Herrn Dr. Ocker, das Wort zu erteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann machen wir das.

Herr Dr. Ocker (Almirall): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Aktinische Keratosen sind die Spätfolge einer chronischen UV-Lichtexposition, die besonders ältere und damit oft multimorbide und/oder bewegungseingeschränkte Patienten betrifft. Am häufigsten finden sich die aktinischen Keratosen auf den sonnenexponierten Arealen, vor allem im Gesicht und auf der Kopfhaut, aber auch an den Händen und im Dekolleté-Bereich. Für aktinische Keratosen –

Dermatoonkologen sprechen vom Carcinoma in situ – gibt es derzeit keine Heilung. Aufgrund der Chronizität der Erkrankung werden die betroffenen Hautareale möglichst frühzeitig und gemäß S3-Leitlinien in wiederholten Therapiezyklen behandelt.

Bei der Behandlung der aktinischen Keratose ist die sogenannte Feldtherapie entscheidend, das klinische Therapieziel ist dabei nicht nur die idealerweise vollständige Clearance, sondern auch die signifikante Reduktion der Läsionsanzahl im Behandlungsareal. Das derzeit in Deutschland in der Praxis am häufigsten verordnete Produkt in der Therapie der aktinischen Keratose ist das in der Leitlinie genannte topische Diclofenac, das bis zu 90 Tage zweimal täglich angewendet werden muss. Mit unserem Produkt Klisyri steht ein neues, von der EMA im Sommer 2021 zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung. Es handelt sich dabei um ein topisches First-in-class-Produkt mit dem Wirkstoff Tirbanibulin; die Daten der Zulassungsstudien haben wir im Dossier dargestellt.

In zwei klinischen Phase-III-Studien an über 700 Patienten konnte gezeigt werden, dass die einmal tägliche Anwendung der 1-prozentigen Tirbanibulin-Salbe über fünf Tage aktinische Keratosen wirksam und sicher behandelt. Dabei wurde fast die Hälfte der Patienten im Behandlungsareal komplett läsionsfrei, die partielle Abheilung von mindestens 75 Prozent der Läsionen wurde von 72 Prozent der Patienten erreicht. Diese einfache und kurze Behandlungsvorgabe, verbunden mit einer sehr guten lokalen Hautverträglichkeit – gerade im Vergleich zu Therapiealternativen, die oft sehr starke Hautreaktionen bis hin zu Nekrosen auslösen können – unterstützt bei den Patienten die Therapietreue und die Adhärenz zur topischen Anwendung. So konnte in den Studien eine hervorragende Therapie-Compliance von praktisch 100 Prozent erreicht werden, und kein Patient musste die Therapie wegen Nebenwirkungen unterbrechen. Damit füllt Klisyri als neues Produkt für die Therapie der aktinischen Keratose eine relevante Lücke im Spektrum der verfügbaren Behandlungsoptionen. – Vielen Dank. Damit würde ich gern an Professor Hecken mit der Bitte zurückgeben, das Wort an Frau Dr. Sickold für weitere Anmerkungen weiterzugeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir das doch sofort. Frau Sickold, bitte.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Ich möchte noch einige Punkte aufgreifen, die uns für die Ableitung des Zusatznutzens als relevant erscheinen. Wir konnten zwar keine direkt vergleichenden Daten vorlegen, sehen aber offensichtliche Vorteile von Tirbanibulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus topischem 5-Fluorouracil, Diclofenac oder Imiquimod. Wir haben diese Vorteile in einem einfachen Vergleich dargestellt. Die Wirksamkeitsdaten zeigen keine nennenswerten Unterschiede zwischen Tirbanibulin und den Topika der zweckmäßigen Vergleichstherapie, allerdings zeigt die Auswertung der lokalen Hautreaktion LSR oder Local Skin Reactions deutliche Vorteile für Tirbanibulin. Da die Patienten im Allgemeinen vor Therapiebeginn keine schweren Hautreaktionen als Zeichen ihrer Erkrankung zeigen, ist es besonders wichtig, schwere Hautreaktionen während der Behandlung zu vermeiden. Daher ist der Schwellenwert „schwer“ für einen solchen Vergleich aus unserer Sicht sehr sensitiv. Warum ist das so wichtig?

Da Patienten im Laufe ihrer Lebenszeit oft mehrmals behandelt werden müssen, zum Beispiel in unterschiedlichen Arealen, sollten diese therapiebedingten Hautreaktionen möglichst gering ausfallen, um den Patienten für Weiterbehandlungen nicht zu verunsichern oder gar abzuschrecken. Dieser Vergleich zeigt deutlich, dass schwere Hautreaktionen bei 5-Fluorouracil oder Imiquimod deutlich häufiger sind. Bei Diclofenac haben wir keine Daten dieser Granularität gefunden, wissen aber, dass Hautreaktionen dort ebenfalls auftreten und Diclofenac auch zu Kontaktdermatiden führen kann. Systemische Nebenwirkungen, wie sie unter Imiquimod als grippeähnliche Symptome berichtet werden, sind für Tirbanibulin ebenfalls nicht dokumentiert.

Im Sinne der Compliance ist es darüber hinaus ein Vorteil, dass Tirbanibulin nur einmal täglich über fünf Tage angewendet werden muss, alle anderen Anwendungsschemata der Wirkstoffe

der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entweder länger oder komplizierter und daher für die älteren, eventuell eingeschränkten Patienten oder ihre pflegenden Angehörigen schwerer umsetzbar. Daher braucht es also in der Versorgung eine Alternative, ein Arzneimittel, das einfach anzuwenden, gut verträglich und wirksam ist. Diese Eigenschaften hatten wir vor zwei Jahren in der Anhörung in der gleichen Indikation schon einmal durch die Kliniker bestätigt bekommen.

Wir sehen daher für Tirbanibulin Vorteile, die wir als Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen sehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Sickold, für diese Einführung, auch an Herrn Dr. Ocker, herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde. Wer hat Fragen, Anmerkungen oder sonstige Wünsche? – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Erst mal an alle ein gutes, hoffentlich besseres neues Jahr. – Ich freue mich sehr, dass die Fachgesellschaften vertreten sind. Wir waren schon ganz betrübt, weil wir auch keine Stellungnahme erhalten haben. Daher wollte ich darum bitten, ob Sie im Anschluss ganz kurz vielleicht die wesentlichen Punkte aus Ihrer Stellungnahme mündlich wiederholen könnten. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben eben selber darauf hingewiesen, dass in der Praxis die Behandlung aktinischer Keratosen empfohlen wird, unter anderem übrigens aufgrund des möglichen Potenzials einer Malignisierung zum Plattenepithelkarzinom. Da sind die Raten relativ weit gestreut, soweit ich das entnommen habe, etwa 10 Prozent. Nun diskutiert die EMA in der Zulassung ein potenzielles Risiko der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen, gerade aufgrund der Pharmakodynamik von Tirbanibulin, wenn ich das richtig verstanden habe. Ich denke, aufgrund der Schädigung der Mikrotubuli, und sie hat eine post-authorisation safety study verlangt, eine direkt vergleichende Studie in dem Fall, mit einem aktiven Komparator. Ich würde zum einen gerne wissen, welche Endpunkte in dieser Safety-Studie untersucht werden sollen, nur Safety-Endpunkte oder auch Wirksamkeitsendpunkte? Wann rechnen Sie mit Ergebnissen? Es sollen, glaube ich, auf jeden Fall Dreijahresdaten untersucht werden, wenn ich das richtig verstanden habe. Was können Sie zu diesem potenziellen Risiko von Plattenepithelkarzinomen als Safety-Risk unter Tirbanibulin sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Müller. – Frau Melzer vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Frau Melzer (Almirall): Vielen Dank, danke für die Frage. – Wir können zum einen sagen, dass wir bereits ein Einjahres-Follow-up in unseren Pivotalstudien eingeschlossen hatten, und in diesem Einjahres-Follow-up wurde auf die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen geschaut. Es gab ein Plattenepithelkarzinom im Behandlungsareal, es wurde allerdings nicht als kausal mit der Anwendung von Tirbanibulin in den Kontext gestellt.

Zu Ihrer Frage: Korrekt, wir werden die PASS-Studie durchführen versus einer Aktivkontrolle in Abstimmung mit der EMA. Endpunkt ist dann die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen und die Studie, wie von der EMA festgeschrieben, wird bis Juli 2026 ausgewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Melzer. – Frage beantwortet, Frau Müller, also der erste Teil, Safety?

Frau Dr. Müller: Ja, zum Teil. Die Frage „Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen“ ist klar, das war die Fragestellung der EMA. Meine Frage ist: Werden darüber hinaus noch weitere Endpunkte erhoben, zum Beispiel Wirksamkeitsendpunkte bezüglich des Ansprechens der aktinischen Keratosen an sich, nicht bezüglich der Malignisierung, weil es interessant wäre, längerfristige Ergebnisse zu haben und vor allem vergleichende Ergebnisse. Gegen welchen aktiven Komparator vergleichen Sie sich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Melzer, bitte.

Frau Melzer (Almirall): Wenn ich dazu noch ergänzen darf: Der aktive Komparator wird derzeit mit der EMA diskutiert. Es gab zwei Komparatoren, die hier im Gespräch waren; er steht noch nicht fest. Zu Ihrer Frage: Es werden über die Inzidenz SCC hinaus auch Wirksamkeitsparameter wie komplette Abheilung, Läsionsabnahme über diese drei Jahre erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, erster Teil beantwortet, jetzt Fachgesellschaften.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Vielleicht noch die letzte Nachfrage. Ich meine, drei Jahre, das ist klar, aber wenn Sie jetzt noch in Verhandlung über den aktiven Komparator sind, können Sie in etwa abschätzen, in welcher Größenordnung Sie dann erste Ergebnisse erwarten würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Melzer.

Frau Melzer (Almirall): Eine Interimsauswertung soll bereits 2024 zur Verfügung stehen; das ist die EMA-Vorgabe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ja flott.

Frau Melzer (Almirall): Das ist sportlich, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hoffen wir das Beste. – Herr Augustin, wir haben es nachgeprüft, Sie haben eine Stellungnahme abgegeben, Sie waren auch angemeldet. Bitte schön, wenn Sie kurz dem Wunsch von Frau Müller folgend sagen können, was Sie und Herr von Kiedrowski hier zu Protokoll gegeben haben, und vielleicht könnten Sie auch zum ersten Komplex noch etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Vielen Dank. – Zunächst haben wir in unserer Stellungnahme begrüßt, dass wir eine weitere Therapieoption topischer Art für die Behandlung der aktinischen Keratosen haben. Es wurde zu Recht im Dossier ausgeführt, dass dies eine häufige und behandlungsbedürftige Erkrankung ist. Wir unterstützen die Einschätzung von Frau Sickold, dass hier Bedarf nach einer Anwendungsmethodik besteht, die tatsächlich kurzzeitig ist und bei der die zu erwartende Adhärenz höher ist. Das fehlte bislang, nachdem das Präparat Picato, das es vormals gab, aus der Versorgung genommen wurde. Insofern ist hier eine Lücke gefüllt, und das haben wir gewürdigt.

Wir sehen auch, dass ein besonderer Bedarf bei dieser Feldtherapie im Fokus besteht, bei der nicht eine einzelne Läsion, sondern eine ganze Fläche behandelt wird, die gleichermaßen in unterschiedlichen Stadien zum Teil eine frühe aktinische Keratose aufweist. Dafür kommt die Kryotherapie nicht infrage, aus unserer Sicht auch nicht als zVT, sondern eine Arzneimitteltherapie.

Was die Studienlage angeht, so sehen wir in der doppelblinden Vehikel-kontrollierten Studie gegenüber den beiden Studien, die es gab, einen Nutzen als belegt an. Das sind eindeutige Ergebnisse, allerdings nicht mit einer zVT, wie es das formell für den inkrementellen Zusatznutzen braucht. Insofern ist hier weiterhin eine Evidenzlücke. Aber ich kann aus der praktischen Erfahrung sagen, weil ich von Anfang an Patienten damit behandelt habe, dass hier eine hohe Zufriedenheit der Patienten besteht, dass wir erkennbare Remissionen haben, die der Studienlage nahekommen, und dass die Verträglichkeit wirklich sehr gut ist. Wir mussten keine Behandlung abbrechen oder hatten keinerlei Nebenwirkungen. Vielleicht kann das Herr von Kiedrowski aus seiner Sicht kommentieren. Aber in der praktischen Anwendung sind wir mit dem Präparat sehr zufrieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Augustin. – Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Vielen Dank. – Es ist tatsächlich so, wie Herr Professor Augustin das ausgeführt hat. Die wesentlichen Komponenten hat er genannt. Man muss

komplett sagen: Wir haben das vor zwei Jahren bei der Picato-Anhörung schon deutlich gemacht: Es gibt eigentlich in den allerseltensten Fällen die einzelaktinische Keratose. Das ist eine Rarität, die manchmal nur zeitlich begrenzt vorkommt, und dann zeigt sich in aller Regel bei den Patienten ein flächiges Krankheitsbild, und das ist chronisch. Auch das muss man dem Patienten gleich am Anfang mitteilen.

Deshalb ist die Compliance durch das Präparat selber unheimlich beeinflusst. Seinerzeit war diese Dreitagesanwendung, die übrigens sehr starke Lokalreaktionen gemacht hat, deshalb so erfolgreich, weil die Behandlung teilweise in der Praxis durchgeführt werden konnte; denn die meisten Patienten verwechseln Wirkung mit Nebenwirkung und brechen die Therapie ab, ohne dass wir auf die Adhärenz einen wesentlichen Einfluss haben. Sie können das in der täglichen Routine erklären, bebildern wie Sie wollen, die überwiegend älteren Patienten oder Angehörige, die sie behandeln, sind dann von den Lokalreaktionen extrem irritiert, die an sich immer ein gutes Zeichen für das Ansprechen sind, aber die Toleranz dann sehr minimieren. Das macht zum Teil Folgebehandlungen extrem schwierig, sodass sogar aus diesem Grund nicht nur aufgrund der klinischen Situation, sondern aufgrund solcher Adhärenzfaktoren eine Therapiealternative zur Verfügung steht. Eine Kryotherapie ist nicht nur schmerzhaft, sondern, wie gesagt, für eine einzelne Läsion vielleicht eine Alternative, aber das ist die Minderheit der Patienten. Von daher sind die Verträglichkeit, die Wirksamkeit und auch die Wiederholungsmöglichkeit bei diesen chronischen Patienten von extremer Wichtigkeit.

Den Übergang in die Plattenepithelkarzinome halte ich insgesamt im Studienprotokoll für ein sehr schwieriges Unterfangen, weil das ebenfalls eine chronische Entwicklung ist. Deshalb bin ich gespannt auf die Daten, die erhoben werden sollen. Ob aber eine Kausalität herzustellen ist, dass durch die Anwendung ein solches Plattenepithelkarzinom entsteht, oder ob das Folgen der natürlichen Hautalterungsprozesse und der schon bestehenden Lichtschädigung sind, die im Behandlungsareal immer wieder auch mal Einzelläsionen zutage treten lässt, darauf können wir wirklich alle gespannt sein. Aber wichtig ist, dass diese Therapieoption für die überwiegend älteren Patienten extrem gut verträglich ist, sodass sie sie wiederholen, auch in die Eigenanwendung geben können. Es würde die ambulante Situation in den Praxen im Prinzip extrem belasten, wenn Sie diese vielen Patienten – und die aktinische Keratose ist eine Volkskrankheit und eine Feldkanzerisierung –, in der Praxis überwachen müssten, damit die Anwendung über einen Zeitraum von Wochen, von zweimal zwei Wochen bei einem Vergleichspräparat oder gar von zwölf Wochen zweimal täglich bei einem der zVT-Medikamente erfolgt. Das bekommen Sie in der Realität nicht hin. Wenn es besser wird, hört der Patient von sich aus auf und wendet es nur noch einmal täglich an. Das ist eigentlich gängige Erfahrung und macht die Therapieergebnisse insgesamt immer wieder schlecht. Also, das zusammenfassende Ergebnis von Professor Augustin kann ich nur unterstützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr von Kiedrowski. – Frau Müller, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. – Ich habe jetzt die Ausführungen von Ihnen gehört. Darf ich noch was nachfragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Dr. Müller: Sie haben eben darauf hingewiesen, wie wichtig die Adhärenz wäre, und es ist klar – der pU hat gesagt, man hatte kaum Therapieabbrüche oder wenige –, dass, wenn die Nebenwirkungen erst nach Beendigung der Therapie auftreten, dass dann die Patienten nicht mehr abbrechen können. Ich sage es mal etwas salopp, wenn die schon unter Therapie auftreten, kann die Adhärenz schlechter sein, weil sie dann die Möglichkeit haben, noch abzubrechen. – Meine Frage ist. Sie haben darauf hingewiesen, dass, was klar ist, aufgrund der Grunderkrankung und der Malignisierungsmöglichkeit – das ist ein Carcinoma in situ – zum Plattenepithelkarzinom, Plattenepithelkarzinome in diesem Feld der aktinischen Keratosen ohnehin auftreten, unabhängig davon, ob sie durch die Therapie ausgelöst werden.

Sie haben selbst gesagt, die aktinische Keratose macht eigentlich nicht so starke kosmetische Störungen oder zumindest, die hier behandelte, die nicht keratotisch ist, also Grad Olsen 1. Einmal ganz salopp gefragt: Es ist eine Volkskrankheit – ich glaube, bei über 60-Jährigen geht es schon in Richtung 50 Prozent, wenn man genauer nachschaut –: Haben Sie für irgendeine dieser Therapieoptionen, die wir bei der zVT benannt haben, längerfristige Daten, die zeigen, dass die Rate der Plattenepithelkarzinome, die sich entwickeln, zum Vergleich zu keiner Behandlung vermindert? Wenn nicht: Warum behandelt man die aktinische Keratose, wenn es solche Daten nicht geben sollte, wenn möglicherweise diese Behandlung viele Nebenwirkungen macht, was Sie eben ausgeführt haben, und wir diese sehr hohen Rezidivraten haben? Also hier sehen wir nach einem Jahr ungefähr 70 Prozent Rezidive und soweit ich informiert bin, bewegt sich das auch in der Größenordnung. Bei der Kryotherapie weiß ich nicht, ist es, glaube ich, etwas besser, aber die anderen medikamentösen oder topischen Therapiealternativen. Könnten Sie dazu noch mal ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Professor Augustin hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ja, weil das eine berechtigte und wichtige Frage ist: Was wäre, wenn wir gar nicht behandeln würden? Und wie gehen wir überhaupt vor, was raten wir dem Patienten? Klar ist, dass ein Großteil der Plattenepithelkarzinome, die es gibt und die dann eine Progression darstellen mit mehr Krankheitslast, mit viel komplexeren Operationen, aus aktinischen Keratosen hervorgeht. Klar ist auch, dass wir bei der einzelnen Keratose am einzelnen Patienten keinen harten Prädiktor haben, wann und ob sich diese aktinische Keratose zu einem invasiven Plattenepithelkarzinom weiterentwickelt. Es fehlt uns dort tatsächlich die Prädiktion.

Wir handeln natürlich zum Wohle und im Sinne unseres Patienten, wenn wir sagen, es ist zwar eher wahrscheinlich, dass sich in den nächsten Jahren eine bestimmte Läsion nicht weiterentwickelt, aber wir gehen da auf Nummer sicher und behandeln Sie trotzdem. Das muss man im Kontext davon sehen: Wie viele sind es? Kennen wir Faktoren, die dazu beigetragen haben? Aber vor allem: Wie alt ist der Patient? Ein 95-jähriger Patient hat sicher einen anderen Verlauf als ein 60-jähriger. Aber wir sehen auch schon im Alter von 50, 60 Jahren die Veränderungen. Hier gibt es dann eine individuelle Entscheidung und nicht ein Maß für alle.

Was uns also fehlt – das sage ich als Versorgungsforscher –, ist ein Register, das diese Langzeitverläufe über 10, 20 Jahre erfasst. Die Datenlage in dieser Länge haben wir nicht. Wir wissen aus histopathologischen Studien, dass sich aus den frühen AK1, also aktinische Keratosen vom Olsen Typ 1, relativ zeitnah invasive Plattenepithelkarzinome entwickeln können. Man kann das also nicht aussitzen und sagen, jetzt warten wir noch fünf Jahre, sondern es gibt frühe Veränderungen und Transitionen von der AK1 zum invasiven Plattenepithelkarzinom. Das ist die Sachlage bei der wir dann im Einvernehmen mit dem Patienten sagen, gerade bei jüngeren Patienten, behandeln wir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Ich möchte das unterstützen, also definitiv: Es handelt sich hier nicht um ein kosmetisches Problem für den Patienten, weil Sie gerade ausführten, dass eine AK in aller Regel zunächst mal nicht groß auffällt; das ist eine kleine trockene schuppige Stelle. Wenn ich Vorträge halte, dann ist eine gängige Einleitung, dass bei vielen Patienten, die sich dieser Lichtbelastung nicht bewusst sind, die entsprechende Therapie eine Nivea-Creme ist, solange die Schuppung damit noch relativiert werden kann. Es gibt Studiendaten, wie Herr Professor Augustin gerade sagte, dass es nicht bei jedem Patienten eine langsame Entwicklung von KIN I in KIN II, KIN III und dann Plattenepithelkarzinom ist, sondern dass wir in dieser Vielzahl der Läsionen immer auch Einzelherde haben, die in der Makroskopie eventuell noch nicht diese Reifung erscheinen lassen und trotzdem den Übergang in ein invasives Carcinoma.

Insofern ist der potenzielle Schaden durch eine Lokalthherapie –– Ich bitte, nicht falsch verstanden zu werden, wenn ich gesagt habe, dass es Therapien gab, bei denen die Nebenwirkungen sehr schnell auftreten. Sie treten bei dem Präparat hier auch nicht nach den fünf Tagen in großem Maße auf, sondern es ist ein insgesamt verträgliches Präparat.

Aber man darf es jetzt nicht so interpretieren, dass es für die Patienten einen Schaden bedeutet, eine AK1 oder 2, die sich gegebenenfalls nicht weiterentwickelt, zu behandeln. Wir wissen es einfach nicht. Aber die sich entwickelnden Karzinome, die mit dem Alter mehr werden und in aller Regel auch operative Verfahren nach sich ziehen, bedeuten einen eindeutigen Nachteil auch in dem, was sie für den Patienten an Schmerzen und Operationsrisiko, gegebenenfalls auch an kosmetisch entstellenden Narben nach sich ziehen; denn wir reden überwiegend vom Kopf-Gesichtsbereich, von klar sichtbaren Narben, und da macht jede Narbe eine gewisse Beeinträchtigung. Zudem kommt hinzu, dass ein Großteil der Patienten mit zunehmendem Alter, was die Operationsindikation angeht, mit mehr Begleitproblemen rechnen muss – da kommt die Antikoagulation dazu –, sodass diese „harmlosen“, in Anführungszeichen, operativen Entfernungen eines Plattenepithelkarzinoms im Endeffekt für den Patienten eine nicht unerhebliche Beeinträchtigung bedeuten, auch eine Gefährdung, zum Beispiel in der Komedikation mit blutgerinnungshemmenden Medikamenten, die dann stündlich ab- und umgesetzt werden müssen. Also, es ist kein kosmetisches Krankheitsbild.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Die Frage von Frau Müller zielte eher darauf ab, ob es Evidenz oder zumindest ein wissenschaftlich untermauertes Gefühl dafür gibt, dass durch die Anwendung dieses Wirkstoffes die Rate der plattenepithelialen Entwicklungen vermindert werden könnte: Yes or No. Im Gegenteil: Es gibt hier zumindest einen Verdacht, dass sie sogar beschleunigt werden könnte. Das ist der Punkt. Dass ein Plattenepithelkarzinom immer doof ist, Entschuldigung für diese unmedizinische Ausdrucksweise, ist ganz logisch. Je älter du wirst, umso schwieriger ist es, alles klar. Die Frage ist nur: Ist Ihnen irgendetwas bekannt, das uns vermuten lässt, dass man durch diese schonendere, und ich nenne es jetzt mal systemische, also nicht nur an den einzelnen Dingen ansetzende Therapie, die Plattenepithelkarzinomrate von den eben erwähnten 10 Prozent, die man pi mal Daumen sagen kann, reduzieren kann?

Die EMA sieht es im Moment noch etwas anders und sagt, es könnte sogar sein, dass durch diesen Wirkstoff noch ein zusätzlicher Drive hineinkommt. Dann wären wir nicht bei Kosmetik, aber bei der Frage: Ist eine ästhetisch möglicherweise unschöne Sache auf der Rate, 10 Prozent werden zu Plattenepithelkarzinomen, nicht eher hinnehmbar als möglicherweise 12 oder 13 Prozent Plattenepithelkarzinome mit einer Therapie? Das war die Frage, die Frau Müller gestellt hat. Die ist nach meiner Einschätzung bislang nicht beantwortet worden, weder nach dem, was Herr Augustin, noch nach dem, was Herr von Kiedrowski gesagt hat. – Frau Melzer.

Frau Melzer (Almirall): Danke schön. – Ich möchte noch einen Kommentar abgeben: Korrekt ist, wir haben mit der EMA-Zulassung die Auflage, diese PASS-Studie durchzuführen. Ungeachtet dessen möchte ich hervorheben: Es handelt sich um unterschiedliche Wirkstoffe. Diese Verlinkung mit dem Ingenolmebutat ist infrage zu stellen. Es sind unterschiedliche Substanzen, Ingenolmebutat ist ein Wolfsmilchgewächs. Wir haben hier eine chemisch neue Substanz, die eine Apoptose induziert, die über diese Tubulin-Polymerisationshemmung einen ganz anderen Wirkmechanismus hat.

Ich darf vielleicht noch ergänzen, weil sich die Frage von Frau Müller, glaube ich, auch darauf bezog, dass es zu anderen Therapeutika diese Daten gibt, die natürlich interessant sind. Ich habe auch das Diclofenac hier im Hause betreut. Es gibt da eine Studie von Dr. Claas Ulrich von der Charité mit immunsupprimierten Patienten, die nach zwei Jahren quasi zeigen konnten, dass in dem zuvor mit Diclofenac behandelten Areal weniger

Plattenepithelkarzinome auftraten. Das sind interessante Daten. Aber konkret zu unserer Substanz: Es gibt bis jetzt aus unserer Sicht keinen Verdacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön, Frau Melzer. – Jetzt habe ich Frau Preukschat vom IQWiG.

Frau Preukschat: Herr Professor Hecken, vielen Dank. – Ich habe eine Frage, die eng mit dem zusammenhängt, was wir gerade diskutiert haben; sie geht an die Kliniker. In den Stellungnahmen war die Studiendauer ein großes Thema. Wir haben unsere Einschätzung nach all dem, was seit 2019 im Anwendungsgebiet mit der Rücknahme der Marktzulassung von Ingenolmebutat wegen des Hautkrebsrisikos passiert ist, geändert. Nach dem, was wir heute diskutiert haben, frage ich mich, ob hier nicht eigentlich eine ereignisgesteuerte Studie sinnvoll wäre, die Aussagen zu Plattenepithelkarzinomen macht. Vielleicht könnten Sie aus klinischer Sicht Ihre Einschätzung abgeben, was hier im Anwendungsgebiet eine sinnvolle Studiendauer wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wir müssen hier unterscheiden – das haben Sie eben selbst gesagt – zwischen einer Endpunktstudie, bei der wir zunächst wissen wollen, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die im Feld eine komplette Remission haben, möglicherweise bioptisch kontrolliert, davon zu erfahren, in welchem Maße in den Feldern langfristig die Plattenepithelkarzinome oder die invasiven Karzinome vermindert werden. Für die erste Frage, gibt es eine komplette Remission im Feld oder in den Läsionen, reicht eine kurze Beobachtungsdauer aus. Ich hatte kommentiert, dass diese Mindestdauer von 24 Wochen und mehr für diesen Endpunkt nicht nötig ist, sondern das kann man relativ früh abfassen.

Etwas anderes ist das mit der Frage, wie der langfristige Outcome ist, auf den mehrere abgehoben haben, Frau Müller zuerst. Da habe ich vielleicht nicht deutlich genug gesagt, dass wir dafür momentan keine Datenlage haben. Wir haben sie in der Form auch nicht für andere Verfahren. Wir können die Stellen exzidieren, wir können sie mit Kryo-Eislösung behandeln. Aber daraufhin habe ich eben gesagt, dafür brauchen wir ein Langzeitregister. Das kann man nicht mit einer randomisierten klinischen Studie klären. Dieses Register gibt es nicht. Deshalb in dubio pro reo behandeln wir unsere Patienten in der Annahme oder auch in der klinischen Beobachtung, dass wir konifizieren und Schaden in Grenzen halten, wenn wir behandeln, und damit wahrscheinlich verhindern, dass ein invasives Karzinom entsteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Herr Augustin. – Frau Müller, Sie haben den Daumen gehoben, also Sie haben das entsprechend unterstützt. – Frau Preukschat, sind Sie auch zufrieden?

Frau Preukschat: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann sehe ich keine weiteren Fragen. – Doch, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Eine ganz kurze Frage zu einem anderen Thema, weil vom pU zur zVT kritisch angemerkt wurde, Imiquimod ist auch eine Option. Wir haben eben gehört Diclofenac ist das, was in der Praxis am häufigsten angewendet wird. Da wurde auf eine nachrangige Zulassung nach den anderen Optionen hingewiesen. Dazu wollte ich die Einschätzung der klinischen Experten hören: Welche Rolle spielt Imiquimod in der Praxis, das tatsächlich im Unterschied zu den anderen Optionen häufiger, zumindest systemische Reaktionen in Sinne von Immunreaktionen hervorruft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Herr Augustin, Herr von Kiedrowski.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Imiquimod ist eine der mehreren Arzneimitteloptionen, die wir in der Anwendung haben, wobei das in der Verbreitung deshalb nicht stärker geworden ist,

weil der Anteil derjenigen, die starke Nebenwirkungen haben, relativ hoch ist. Wenn es eine systemische Wirkung gibt, dann auch in Form von Nebenwirkungen. Von daher haben wir das im Grunde nur als zweite oder dritte Wahl eingesetzt; denn wir wissen vorher nicht, wer so stark reagiert. Sie wissen, die meisten Läsionen sind im Kopf- und Gesichtsbereich, da ist es sehr unangenehm, wenn so starke Reaktionen von Imiquimod stattfinden. Etwas anders ist das bei anderen Indikationen, wenn wir keine Alternativen haben. Aber hier sehe ich das wirklich als zweite Wahl an, aber es wird gemacht, vielleicht auch, wenn andere nicht greifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Ich sehe das im Prinzip auch im Sinne einer Stufentherapie, die propagiert wird, die in der Leitlinie hinterlegt ist. Sie müssen grundsätzlich bei den Präparaten – für Imiquimod gibt es zwei Dosierungen – immer noch unterscheiden: Ist es für die ganz große Fläche oder für das Areal? Insofern gibt es da eine Differenzierung. Aber wenn Sie die flächige Anwendung von Diclofenac und Imiquimod 3,75 Prozent nehmen, dann ist das Nebenwirkungspotenzial auf diese Fläche bezogen bei den Patienten ein deutlich größeres, hat vielleicht auch eine etwas stärkere Wirkung, und deshalb würde ich das im Sinne einer Eskalation der Therapie sehen. Ziel der Behandlung bei den Patienten ist immer genau die Deeskalation, also von der großen Fläche vielleicht auf das Areal, auf die Einzelläsion im Falle von Therapieresistenz, dann auch auf die Exzision zurückzugehen. Aber das ist bei den Patienten immer ein wechselhaftes Vorgehen. Jedenfalls ist es so, dass wir mit dem Imiquimod ein Medikament haben, das in der Anwendung lokal mit deutlich stärkeren Nebenwirkungen verbunden ist, was in der Therapieführung in der Praxis regelmäßig zu Schwierigkeiten führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. – Frau Sickold, dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, zusammenzufassen, was für Sie wichtig war.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Vielen Dank für die Diskussion und die Fragen. Ich glaube, wir haben gesehen, dass die aktinischen Keratosen eine Indikation sind, die unterschiedliche Facetten berücksichtigen muss. Da sind die Themen Verträglichkeit, Compliance, aber auch die kurzfristigen Effekte, die für diese behandlungspflichtige dermatologische Indikation wichtig sind. Bei der Versorgung der oftmals älteren Patienten ist es wichtig, dass wir ein gut verträgliches, wirksames Medikament haben, das gut im Behandlungsalltag anzuwenden ist, um den Therapieerfolg ausreichend und bestmöglich zu sichern. Ungeachtet der formalen Lücken sehen wir es bei Tirbanibulin als gegeben an, dass wir entsprechende Vorteile aufweisen, und wir glauben, dass Klisyri ein versorgungsrelevantes neues Produkt ist, das einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bietet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, herzlichen Dank an alle, die sich an dieser Frage-und-Antwort-Runde beteiligt haben. Wir werden in unsere Bewertung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist. Damit schließe ich diese Anhörung und bedanke mich, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und wir, die Mitglieder des Unterausschusses, treffen uns in einer Minute, um die nächste Anhörung Tofacitinib, neue wissenschaftliche Erkenntnisse, zu beginnen. – Dankeschön und für den Rest: Einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 14:10 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: 2019-B-056 KX2-391

Stand: Juni 2019

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

KX2-391

[topische Behandlung von aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut]

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
- Imiquimod
- Aminolevulinsäure (im Rahmen einer PDT)
- Methylaminolevulinat (im Rahmen einer PDT)

Teilweise Übereinstimmung im Anwendungsgebiet:

- 5 Fluorouracil plus Salicylsäure

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 21.02.2019 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:	
KX2-391	<u>Geplante Indikation laut Beratungsanforderung:</u> KX2-391 ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.
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)	Prämaligne 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 vier 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]
Imiquimod	Imiquimod-Creme ist bestimmt für die topische Behandlung von: [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Aldara 5 % Crème (D 06 B B 10)	<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.</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>
Imiquimod Zyclara 3,75 % Crème (D 06 B B 10)	<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>
Aminolevulinsäure Alacare® Pflaster (L 01 X D 04)	<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>
Aminolävulinsäure Ameluz® Gel (L 01 X D 04)	<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> Für die Behandlung von aktinischen Keratosen (AK) soll eine Sitzung der photodynamischen Therapie (mit Tageslicht oder Rotlichtlampe) für</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>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.</p> <p>[Stand FI 11/2018]</p>
<p>Ingenolmebutat Picato® (D06 BX02)</p>	<p>Picato® ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nichthypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.</p> <p>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</p> <p>[Stand FI 07/2017]</p>

Quellen: Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-056 (KX2-391)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 15. Mai 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	9
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	19
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

5-FU/SA	5-Fluorouracil/Salicylic Acid
AK	Aktinische Keratose/ Actinic Keratosis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
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
KI	Konfidenzintervall
LN ₂	Liquid Nitrogen; Cryosurgery
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *aktinische Keratose* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.03.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, 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 115 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 6 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [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

(Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) 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

a) Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Stockfleth E et al., 2016 [1,6].

New Topical Treatment Options for Actinic Keratosis: A Systematic Review

Fragestellung

“[...] to 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 (≥ 18 years) diagnosed with grade I (slightly palpable, more easily felt than seen) or II (moderately thick hyperkeratotic, easily felt) AK 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

Endpunkte:

- All outcomes of efficacy and safety were considered

Recherche/Suchzeitraum:

- January 2011 - 29th January 2014 in The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE and BIOSIS
- Searches of the US Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) websites, and conference websites for the British Association of Dermatologists, American Academy of Dermatology, European Society for Dermatological Research and British Society for Medical Dermatology, conducted on 7th February 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs in 11 publications (*Hinweis siehe unten*)
- 2 publications on 5-FU/SA ($n_1=470$; $n_2=435$), 7 publications on Ingenol mebutate (n =nicht berichtet - 547), 2 publications on Imiquimod ($n_1=490$; $n_2=479$)

Charakteristika der Population:

- Mean age: 63,7-72,3 years
- Proportion of male patients: 75,9-94%
- AK lesion location (% of patients): if reported, mainly on face, followed by scalp

Qualität der Studien:

- All RCTs were double-blind.
- Quality assessment of studies for which data were extracted indicated 3 studies that represented high-quality or robust sources of information, as they were deemed to be of high quality by the majority of quality assessment criteria.
- At least one 'unclear' rating was awarded for each of these studies, which could indicate that the level of reporting was not sufficient to determine an accurate assessment of robustness.
- Three studies, one IMB and two IMI, were assessed as displaying a 'high risk of bias'
- A single study was deemed to have mostly 'unclear' ratings, which prevented useful interpretation of the data.

Studienergebnisse:

- Complete clinical clearance:
 - 5 papers reported data (data for 5-FU/SA, IMB and IMI)
 - One paper (investigating IMB) only presented p-values for the comparison between different treatment arms rather than patient numbers.
 - Not possible to perform statistical indirect comparisons of the data for complete clinical clearance between treatments due to differences in study design, population, treatment duration and vehicle composition.
 - Qualitative comparison:
 - complete clinical clearance was greater for 5-FU/SA (55.4% vs. 15.1% for vehicle) than for IMI (25.0–35.6% vs. 5.5–6.3% for vehicle) or IMB (42.2% vs. 3.7% for vehicle)
- Sustained clinical clearance:
 - Data from 1 trial on 5-FU/SA and IMB
 - The recurrence rate reported for patients 12 months after end of study for 5-FU/SA was 32.7%, whilst the recurrence rate for IMB was 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.

Kommentare zum Review

Vorannahmen und -überlegungen der Autorengruppe sind unzureichend dargelegt (z.B. wann eine Meta-Analyse durchgeführt bzw. nicht durchgeführt wird und wie die Outcomes operationalisiert sind).

Hinsichtlich der eingeschlossenen Studientypen bestehen Unklarheiten: im Text ist von 7 RCT in 11 Publikationen die Rede, in einer Supplement-Tabelle sind auch Beobachtungsstudien enthalten, bei denen es sich vermutlich um Nachbeobachtungen der RCT handelt. Zudem ist im Text von einer Studie mit aggregierten Daten die Rede.

3.4 Leitlinien

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

British Association of Dermatologists (BAD)

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Guidelines produced in 2007 by the British Association of Dermatologists; reviewed and updated 2016.

The overall objective of the guideline is to provide up-to-date, evidence-based recommendations for the management of AK.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Erklärung, dass keine Interessenkonflikte und keine Finanzierung bestanden;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and EMBASE databases from January 2004 to February 2016.

LoE

- SIGN:

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 ^a
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 ^a
3	Nonanalytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

RCT, randomized controlled trial. ^aStudies 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

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter Evidenz wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

- Kein repräsentatives Gremium (ausschließlich dermatologische Fachleute).
- Keine Offenlegung der Interessenkonflikterklärungen und keine Beschreibung zum Umgang mit Interessenkonflikten.
- Keine Beschreibung von Konsensverfahren.
- Empfehlungen als Überschriften nicht eindeutig formuliert und Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt oder auch zum Teil nicht dargestellt.
- Keine Beschreibung, wie Aktualität der Leitlinie gesichert wird.

Empfehlungen

7.0 Management

Many options are available for the treatment of AKs. The main patient-centred considerations are the symptoms and cosmetic burden of the AK, the efficacy and burden of treatment, and the threat of evolution of the AK into a more bulky lesion or invasive SCC.

7.1 No treatment (strength of recommendation A, quality of evidence 2++)

Any perspective on nontreatment should be based on a whole-patient assessment, risks, comorbidities and preferences. The fact that many AKs remit does not diminish the counterbalancing point that they are associated with UV exposure and the development of melanoma, SCC and BCC. All patients need clear information on this risk and their own risk of SCC in general so that, irrespective of the diagnosis of AK, they know to present early for assessment if a lesion bleeds, is painful, grows significantly or becomes protuberant. All patients should be advised regarding sun protection.

Hinweis: Keine Literatur referenziert.

8.2.1 5-Fluorouracil (strength of recommendation A, level of evidence 1++)

- It is a widely used, flexible and low-cost treatment.⁶³

- The side-effects with field treatment can be substantial, and it is important that the patient is counselled about them, including soreness, redness and possible crusting
- A large, placebo-controlled RCT showed 5-FU 5% to be more effective than placebo in AK clearance and the reduction of follow-up cryosurgery treatments at 6 months.³⁵
- A Cochrane review with subsequent meta-analysis of complete clearance results ranked the efficacy of all of the main treatments and put 5-FU at the top.⁶⁵
- 5-FU 0.5% in 10% salicylic acid evaluated against salicylic acid vehicle and diclofenac 3% in hyaluronic gel has been undertaken.⁶⁴ Eight weeks post-treatment, complete clearance was determined to be achieved in 55.4%, 32% and 15.1% of the patients using the study product, diclofenac and vehicle, respectively; and less relapses after 12 months with 5-FU 0.5% in 10% salicylic acid (14.2%) than diclofenac 3% gel (19%) (P = 0.02%).⁷²

35 Pomerantz H, Hogan D, Eilers D et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2015; 151:952–60.

63 Ingenol mebutate (Picato) for actinic keratosis. *Med Lett Drugs Ther* 2012; 54:35–6.

65 Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in non-immunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol* 2013; 169:250–9.

72 Stockfleth E, Zwingers T, Willers C. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2012; 22:370–4.

8.2.2 Imiquimod 5% cream (strength of recommendation A, level of evidence 1++)

- A meta-analysis of the use of imiquimod 5% cream from five RCTs (12–16 weeks) demonstrated a 50% complete clearance rate.⁷⁴
- A head-to-head open trial between imiquimod 5% (16 weeks), its cream vehicle and diclofenac 3% gel (90 days) showed complete clearance after a 24 weeks of 45%, 0% and 14.3%, respectively.⁵⁸
- An RCT comparing imiquimod 5% cream on the face with liquid nitrogen spray favoured liquid nitrogen, with complete clearance in 88% vs. 66.9%. However, the cryosurgery resulted in a higher number of pigmentary changes.⁷⁸
- The side-effects of imiquimod are similar to those of 5-FU, with severe erythema, scabbing and crusting and erosions or ulceration.⁵⁹
- The extent of side-effects is not wholly predictable, with some patients manifesting an extreme reaction and others very little.
- Limited long-term data on relapse after treatment, but in a three-armed RCT between cryosurgery, 5-FU 5% and imiquimod, the proportions of the intention-to-treat population maintaining clearance at 12 months were 1%, 33% and 76%, respectively.⁸¹

58 Akarsu S, Aktan S, Atahan A et al. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36:479–84.

59 Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:547–55.

74 Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126:1251–5.

78 Foley P, Merlin K, Cumming S et al. A comparison of cryotherapy and imiquimod for treatment of actinic keratoses: lesion clearance, safety, and skin quality outcomes. *J Drugs Dermatol* 2011; 10:1432–8.

81 Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007; 157(Suppl. 2):34–40.

8.2.3 Diclofenac gel (strength of recommendation A, level of evidence 1+)

- The reduction of side-effects is matched by reduced efficacy where diclofenac gel and 5-FU 5% are compared, but both achieve high levels (73% vs. 77%) of patient satisfaction.⁸⁹

- 3 different studies with diclofenac gel show 26%, 30% and 19.1% benefit over vehicle gel or base cream, respectively.⁵⁸

8.2.4 Ingenol mebutate cream (150 µg g⁻¹ face and scalp [...]) (strength of recommendation A, level of evidence 1+)

- Pooled data from two trials of this treatment regimen followed successfully treated patients for 12 months:
 - Relapse on the head and neck in just over half of the patients in the following year.⁹⁴
 - Re-treatment of residual lesions 8 weeks increased clearance at 12 months from 27% to 50%.⁹⁵
- Side-effects peak at 4 days, which is after completion of the application of treatment. Common effects are redness, scabbing, pain and pustules, with most side-effects settling within 28 days.^{93,94}
- A 2015 update from the US Food and Drug Administration highlights the risks of severe adverse reactions, with local and systemic allergic features and herpes zoster infection. Within the update they emphasize the need 'to avoid applying the gel in, near, and around the mouth, lips and eye area'.⁹⁷ Extending the area of treatment of ingenol mebutate to 100 cm² resulted in no increase in treatment-related adverse events compared with 25 cm².⁹⁸

93 Lebowohl M, Swanson N, Anderson LL et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1010–9.

94 Lebowohl M, Shumack S, Stein Gold L et al. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol* 2013; 149:666–70.

95 Garbe C, Basset-Seguín N, Poulin Y et al. Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0.015% gel: a randomized, controlled 12-month study. *Br J Dermatol* 2016; 174:505–13.

97 US Food and Drug Administration. Picato (ingenol mebutate) gel: drug safety communication – FDA warns of severe adverse events, requires label changes. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm459311.htm> (last accessed 16 September 2016).

98 Ku J. Clinical review. NDA 202833. PICATO™ (ingenol mebutate gel, PEP005 gel). Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202833Orig1s000MedR.pdf (last accessed 16 September 2016).

8.3 Cryosurgery (strength of recommendation A, level of evidence 1++)

- A randomized study comparing cryosurgery with PDT in 193 patients indicated an overall 75% complete response rate for cryosurgery in contrast to 69% in those treated with PDT at 3 months.¹⁰⁴

8.4 Surgery

- No trials of surgery for AKs.
- Unlikely that this would be a first-line treatment unless there was diagnostic uncertainty.

Table 2 Factors determining the choice of active therapy from nine main alternatives. The scoring is based on the authors' evaluation of efficacy, ease of use and morbidity

Choice	5-FU cream 5%	5-FU cream 0-5% with salicylic acid 10%	Diclofenac gel 3%	Imiquimod 5%	Imiquimod 3-5%	Ingenol mebutate ^a	Cryosurgery	Curettage	MAI-PDT	Comments
Main characteristic of AKs										
Single AKs (low number)	••••	••••	••	••	••	••	••••	•	•	
Field change (high number)	••••	••	••••	••••	••••	••••	••••	•	••••	
Grade 1 or 2 (thin or medium)	••••	••••	••••	••••	••	••••	••••	•	••	Thin lesions may not always require treatment
Grade 3 (hypertrophic)	•	••	•	•	•	•	••	••••	•	Histology may be required. Curettage or formal excision may be preferred
Isolated lesions falling to respond to other therapies	•	••	•	•	•	•	••	••••	•	Histology may be required. Curettage or formal excision may be preferred
Confluent recalcitrant AKs, failing other treatments	••••	••	•	••••	••••	••••	••••	•	••••	Certain lesions within a resistant field may require histological assessment
Location										
Scalp, ears, nose, cheeks, forehead, perioral	••••	••••	••••	••••	••••	••••	••••	••••	••••	
Periorbital	•	••	•	•	•	•	••	••••	••••	Topical therapies can be difficult to use near mouth and eyes. See manufacturer's recommendations
Confluent scalp	••••	••••	••••	••••	••••	••••	••••	•	••••	Pretreatment with salicylic acid 5% ointment may improve outcome

Guenther LC et al., 2015 [4].

Canadian Non-melanoma Skin Cancer Guidelines Committee

Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 1: Introduction to the Guidelines

Poulin Y et al., 2015 [5].

Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 3: Management of Actinic Keratoses

Leitlinienorganisation/Fragestellung

“To provide guidance to Canadian health care practitioners regarding management of AKs [...]”

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

Recherche/Suchzeitraum:

- No time limit - August 2012 in PubMed

LoE

Table 2. The GRADE System for Classifying the Quality of Evidence.^a

Level of Evidence	Definition
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Abbreviation: GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

^aIn addition, for statements based purely on biologic plausibility or other indirect arguments, the level of evidence could be identified as “NA,” indicating that direct support for the claim is not available.

GoR

Table 3. Rating the Strength of Recommendations.

Strength of Recommendation	Definition
Strong	For intervention: desirable effects outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects outweigh desirable effects
Weak	For intervention: desirable effects probably outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects probably outweigh desirable effects, but appreciable uncertainty exists

Sonstige methodische Hinweise

- Keine Patientenorganisation in der Erstellung beteiligt;
- Keine Beschreibung zum Umgang mit eventuellen Interessenkonflikten (es bestehen zahlreiche Verbindungen aus der Autorengruppe zu pU);
- Keine Anwendung formaler Konsensusverfahren und kein externes Begutachtungsverfahren;
- Unklar, wie Aktualität der Leitlinie gesichert wird.

Empfehlungen

Table 1. Treatment Recommendations for Managing Actinic Keratosis.

Treatment Recommendation	Level of Evidence ^a	Strength of Recommendation ^b
1. AKs with atypical morphology or presentation or resistant to treatment should be biopsied/excised.	NA	Strong
2. Isolated AKs should generally be treated with cryosurgery or a surgical procedure, if appropriate, given location and patient parameters. Curettage or direct surgical excision are preferred options if the lesions are hyperkeratotic. Other therapeutic options include the following:	Moderate ⁴⁰	Strong
• 5% 5-fluorouracil	Moderate ^{23,27}	Weak
• 5% imiquimod	High ^{23,47,49,50}	Strong
• 3.75% imiquimod	High ^{48,52,53}	Strong
• Ingenol mebutate	High ^{31,55,107}	Strong
3. Areas with clustered AKs and those with histologic evidence of field cancerization should be treated with field-directed therapies. Therapeutic options include the following:		
• 5% 5-fluorouracil	Low ^{23,27}	Weak
• 5% imiquimod	High ^{23,47,49,50}	Strong
• 3.75% imiquimod	High ^{48,52,53}	Strong
• Ingenol mebutate	High ^{31,55,107}	Strong
• PDT ^c	High ^{18,34,38,57,64,69,71,108-110}	Strong
• Laser resurfacing if available	Low ⁷⁷	Weak
• Medium-depth chemical peel	Low ^{43,74}	Weak

Abbreviations: 5FU, 5-fluorouracil; AC, actinic cheilitis; AK, actinic keratosis; ALA-PDT, 5-aminolevulinic acid; MAL-PDT, methyl aminolevulinate; NMSC, non-melanoma skin cancer; PDT, photodynamic therapy.

^aLevel of evidence is evaluated as high, moderate, low, or very low, corresponding to the likelihood that the benefits of the therapeutic approach will stand up to further testing. Therapeutic approaches supported by meta-analyses or multiple randomized controlled trials that are free from significant bias have a high level of evidence. Studies based on intraindividual comparisons may also have a high level of evidence, particularly when both treatments are delivered by a health care professional. Options supported by methodologically weaker studies (non-randomized controlled trials) and those with weak effects or inconsistent data across studies have a low or very low level of evidence. Statements that are based on biological plausibility or other indirect arguments are listed as NA, indicating that direct support for the claim is not available. (See chapter 1 for general methods.)

^bStrength of recommendation is evaluated as strong or weak, depending on the confidence that the treatment is more helpful than the alternatives, including nontreatment. Hence, therapies with a high level of evidence regarding efficacy may receive a weak recommendation if the risk of adverse response is high or if this risk is not well known. Conversely, approaches with no likelihood of doing harm may receive a strong recommendation, even if they are supported by limited evidence. (See chapter 1 for general methods.)

^cFollowing curettage on any thickened AK lesions; includes ALA-PDT and MAL-PDT, illuminated with red or blue light, laser light, or daylight.

18. Tschen EH, Wong DS, Pariser DM, et al. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol.* 2006;155(6):1262-1269.
23. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs topical 5-fluorouracil vs cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2007;157(suppl 2):34-40.
27. Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, Wilkinson D. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol.* 2009;48(5):453-463.
31. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1010-1019.
34. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, et al. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses: a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):740-746.
38. Szeimies RM, Matheson RT, Davis SA, et al. Topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy using red light-emitting diode light for multiple actinic keratoses: a randomized study. *Dermatol Surg.* 2009;35(4):586-592.
43. Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, et al. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg.* 1997;23(3):191-196.
47. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2006;126(6):1251-1255.
48. Hanke CW, Beer KR, Stockfleth E, et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):573-581.
49. Falagas ME, Angelousi AG, Peppas G. Imiquimod for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(3):537-538.
50. Korman N, Moy R, Ling M, et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol.* 2005;141(4):467-473.
52. Swanson N, Abramovits W, Berman B, et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):582-590.
53. Hanke CW, Swanson N, Bruce S, et al. Complete clearance is sustained for at least 12 months after treatment of actinic keratoses of the face or balding scalp via daily dosing with imiquimod 3.75% or 2.5% cream. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(2):165-170.
55. Anderson L, Schmieder GJ, Werschler WP, et al. Randomized, double-blind, double-dummy, vehicle-controlled study of ingenol mebutate gel 0.025% and 0.05% for actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(6):934-943.
57. Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 2003;139(10):1313-1320.
64. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, et al. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol.* 2004;140(1):41-46.
69. Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):87-91.
71. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1(1/2) vs 2(1/2) h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinic acid in patients with multiple thin actinic keratosis of the face and scalp. *Br J Dermatol.* 2011;164(5):1083-1090.
108. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, et al. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1327-1332.
109. Morton C, Campbell S, Gupta G, et al. Intra-individual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinic acid photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1029-1036.
110. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, et al. A randomized multicentre study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinic acid (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(5):424-428.

Surgical Removal

- AKs are not routinely surgically excised, and a biopsy is generally unnecessary for isolated AKs of typical size and presentation.
- Biopsy may be required for recurrent lesions and for new lesions that require histologic diagnosis to rule out the possibility of invasive SCC.
- Solitary lesions may also benefit from surgical excision.
- The disadvantages of surgical procedures are that only a limited number of visible lesions may be treated, anesthesia is required, and patients may experience permanent depigmentation and scarring.

Cryosurgery

- Cryosurgery outcomes are operator dependent and vary depending on freeze time,⁴⁰ the number of LN₂ applications, and other parameters.
- Reported AK clearance rates vary substantially across studies, due in large part to the lack of standardization of this procedure.

40. Thai KE, Fergin P, Freeman M, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2004;43(9):687-692.

5% 5FU Cream

- 5% 5FU was first used as a treatment for discrete AKs.^{23,25,27,41,42}
- May be used as field therapy, although evidence supporting this approach is limited.^{23,27,43}
- Leads to local inflammation, erosion, and pain, which may be poorly tolerated and may limit the duration of treatment.⁴¹
- Short-term cosmetic outcomes are good.²⁷

+ Referenzen s.o.

25. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, et al. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3, pt 1):414-418.

41. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther.* 2002;24(6):990-1000.

42. Tanghetti E, Werschler P. Comparison of 5% 5-fluorouracil cream and 5% imiquimod cream in the management of actinic keratoses on the face and scalp. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(2):144-147.

5% Imiquimod Cream

- Imiquimod has been evaluated in clinical trials in which the cream was applied to affected areas rather than to isolated AKs; it continues to be used primarily as a field therapy.
- Imiquimod treatment at various doses leads to a transient increase in the number of visible AKs in the treated field.^{48,49}
- These lesions regress with continued application of imiquimod.^{30,49,50}

+ Referenzen s.o.

30. Lebowitz M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(5):714-721.

3.75% Imiquimod Cream

- Local reactions with imiquimod include erythema (with minimal pain⁵¹) as well as scabbing or crusting.
- Trials of 3.75% imiquimod reported fewer withdrawals due to adverse events, compared to 5% imiquimod²; differences between the 2 formulations with regard to tolerability or efficacy have not been directly tested.

2. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004415.

51. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):133-141.

Ingenol Mebutate Gel

- Ingenol mebutate has been studied in 2 RCT for discrete AKs of the face and scalp (n = 547)
- full clearance occurred in 4% of placebo-treated patients and in 42% of patients receiving ingenol mebutate 0.015% (P <.001); median reductions in lesion count in the 2 groups were 0% and 83%, respectively.

- Ingenol mebutate treatment induced local reactions (erythema, flaking, erosions, and crusting), which resolved by 15 to 29 days posttreatment. Scarring and pigment changes were judged absent or minimal.³¹

Referenz s.o.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2019)
am 29.03.2019

#	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

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.03.2019

#	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 review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND systematic review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (systematic review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR

Referenzen

1. Erratum: "New topical treatment options for actinic keratosis: a systematic review". Acta Derm Venereol 2016;96(3):431.
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 (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21. Februar 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3680/2019-02-21_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_BAnz.pdf.
4. **Guenther LC, Barber K, Searles GE, Lynde CW, Janiszewski P, Ashkenas J.** Non-melanoma skin cancer in canada, chapter 1: introduction to the guidelines. J Cutan Med Surg 2015;19(3):205-215.
5. **Poulin Y, Lynde CW, Barber K, Vender R, Claveau J, Bourcier M, et al.** Non-melanoma skin cancer in canada, chapter 3: management of actinic keratoses. J Cutan Med Surg 2015;19(3):227-238.
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.