

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):

Ivermectin

Vom 27. November 2015

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	6
4.	Verfahrensablauf	6
5.	Beschluss	8
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	13
B.	Bewertungsverfahren	17
1.	Bewertungsgrundlagen	17
2.	Bewertungsentscheidung	17
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	17
2.2	Nutzenbewertung	17
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	18
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	19
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	22
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	23
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	23
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	25
5.1	Stellungnahme von Galderma Laboratorium GmbH	25
5.2	Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Matthias Augustin	82
5.3	Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Martin Schaller	92

5.4	Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Helmut Schöfer	104
5.5	Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Cord Sunderkötter	119
5.6	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	130
5.7	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V.	134
5.8	Stellungnahme des Bundesverbands der Arzneimittel-Hersteller e.V.	139
D.	Anlagen	151
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	151
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	165

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 folgende Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ivermectin ist der 1. Juni 2015.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Ivermectin einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt und der Zusatznutzen Ivermectin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September

2015 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.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivermectin (Soolantra®) gemäß Fachinformation:

Ivermectin (Soolantra®) wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung der (papulopustulösen) Rosazea ist:

Azelainsäure **oder** Doxycyclin (oral) **oder** Metronidazol (topisch).

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 dagegen sprechen.

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

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

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

zu 1. Für die Therapie der (papulopustulösen) Rosazea stehen verschiedene zugelassene Arzneimittel zur Verfügung:

topisch: Azelainsäure, Metronidazol

systemisch: Tetracycline (Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin), Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin), Clindamycin, Metronidazol, Ichthyol-Natrium

Von dem Anwendungsgebiet Rosacea sind sowohl leichtere als auch schwere Formen der Rosacea umfasst. Für einige der im Anwendungsgebiet Rosazea zugelassenen Wirkstoffe besteht eine Zulassung nur für schwere Formen der Rosazea bzw. Infektionen der Haut. Aus diesem Grund kommen für das vorliegende Anwendungsgebiet „papulopustulöse Rosazea“ die Tetracycline (ausgenommen

Doxycyclin 40 mg) sowie die genannten Makrolide, Clindamycin und Metronidazol systemisch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

- zu 2. Eine ausschließlich nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im betreffenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

Für Azelainsäure, Doxycyclin 40 mg (oral) und Metronidazol liegen direkt vergleichende Studien mit ausreichender Evidenz vor. Darüber hinaus besitzt Metronidazol einen hohen Stellenwert in der Versorgung von Patienten im Anwendungsgebiet der papulopustulösen Rosazea. Deshalb werden alle drei Wirkstoffe als gleichermaßen zweckmäßig erachtet.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivermectin wie folgt bewertet:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können anhand der vorliegenden epidemiologischen Daten lediglich Näherungswerte angegeben werden. Die Anzahl der Patienten beträgt ca. 309 000 bis 703 000 Patienten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Der Behandlungszyklus kann wiederholt werden. Falls es nach 3 Monaten zu keiner Besserung kommt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2015).

Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe an Gramm Creme bzw. Gel und Anzahl an Hartkapseln ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Kosten der Arzneimittel:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

keine

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. August 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Ein Dossier mit den erforderlichen Nachweisen nach § 35a Absatz 1 i.V.m. 5. Kapitel § 9 Verfo für die Nutzenbewertung des Arzneimittels wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2015 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Oktober 2015 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 10. November 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. September 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Oktober 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Oktober 2015 20. Oktober 2015 03. November 2015	Beratung über die Beschlussempfehlung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	27. November 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**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 – Ivermectin**

Vom 27. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2015 (BAnz AT 07.12.2015 B2), wie folgt zu ändern:

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

Ivermectin

Beschluss vom: 27. November 2015
In Kraft getreten am: 27. November 2015
BAnz AT 22.12.2015 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (Stand April 2015):

Ivermectin (Soolantra®) wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung der (papulopustulösen) Rosazea ist:

Azelainsäure **oder** Doxycyclin (oral) **oder** Metronidazol (topisch).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Azelainsäure oder Doxycyclin (oral) oder Metronidazol (topisch):

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

Anzahl: ca. 309 000 bis 703 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Der Behandlungszyklus kann wiederholt werden. Falls es nach 3 Monaten zu keiner Besserung kommt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin				
Ivermectin	kontinuierlich 1x täglich	120-240	1	120 bis 240 ¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Azelainsäure	kontinuierlich 2x täglich	120-730	1	60 bis 365 ²
Doxycyclin 40 mg	kontinuierlich 1x täglich	42-224	1	42 bis 224 ³
Metronidazol	kontinuierlich 2x täglich	56 bis 480	1	28 bis 240 ⁴

¹ Es wurde von einer Dauer eines Behandlungszyklus von 4 Monaten ausgegangen. Der Behandlungszyklus kann laut Fachinformation zu Ivermectin wiederholt werden; es wurde eine Wiederholung pro Jahr angenommen.

² Die minimale Therapiedauer von 2 Monaten ergibt sich aus der Behandlungsdauer, nach der laut Fachinformation zu Azelainsäure eine Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt. Da die Fachinformation keine genaue Angabe hinsichtlich der maximalen Behandlungsdauer enthält, wurde hierfür eine kontinuierliche Therapie (365 Tage pro Jahr) festgelegt.

³ Die Spanne der Behandlungsdauer für Doxycyclin ergibt sich aus der minimalen Therapiedauer von 6 Wochen, nach der eine Beurteilung des Ansprechens erfolgt, und der maximalen Therapiedauer von 32 Wochen, die sich aus der Therapiedauer von 16 Wochen in der in der Fachinformation zu Orayzea[®] aufgeführten klinischen Studie und der möglichen Wiederholung einer Behandlung mit Doxycyclin ergibt, da nach Beendigung einer Therapie potenziell neue Läsionen auftreten können, die einer erneuten Behandlung bedürfen. Von einer kontinuierlichen Therapie (365 Tage pro Jahr) wurde aufgrund des Nebenwirkungsprofils von systemisch appliziertem Doxycyclin abgesehen.

⁴ Die Festlegung der Spanne für die Behandlungsdauer erfolgte anhand der minimalen und maximalen Therapiedauer aus der Fachinformation des Präparats MetroGalen[®]. Die in den Fachinformationen der weiteren verfügbaren Metronidazol-Präparate (Metrogel[®], Metrocreme[®], Metrolotion[®], Rosiced[®]) aufgeführten Behandlungsdauern sind hiermit umfasst.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin			
Ivermectin	10 mg/g	30 g Creme	60 bis 240 g ⁵
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Azelainsäure	150 mg/g	2x50 g Gel	60 bis 365 g
Doxycyclin 40 mg	40 mg	56 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	42 bis 224 Stück
Metronidazol	7,5 mg/g	50 g 25 g	56 bis 480 g

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis) oder Behandlung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin		
Ivermectin	37,53 €	34,29 € [1,77 € ⁶ ; 1,47 € ⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Azelainsäure	51,92 €	47,88 € [1,77 € ⁶ ; 2,27 € ⁷]
Doxycyclin 40 mg	50,99 €	46,37 € [1,77 € ⁶ ; 2,85 € ⁷]
Metronidazol	23,60 € ⁸ 15,42 € ⁸	20,23 € [1,77 € ⁶ ; 1,60 € ⁷] 13,09 € [1,77 € ⁶ ; 0,56 € ⁷]

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2015

⁵ Die Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs erfolgte unter der angenommenen täglichen mittleren Verbrauchsspanne von 0,5-1 g.

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V

⁸ Zur Berechnung der Therapiekosten für die minimale Therapiedauer wurde die wirtschaftlichste Stückelung des preisgünstigsten Präparats herangezogen.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin	
Ivermectin	68,58 € bis 274,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Azelainsäure	47,88 € bis 191,52 €
Doxycyclin 40 mg	46,37 € bis 185,48 €
Metronidazol	33,32 € bis 202,30 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 27. November 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 27. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2015 (BAnz AT 07.12.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

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

Ivermectin

Zugelassenes Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (Stand April 2015):

Ivermectin (Soolantra®) wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung der (papulopustulösen) Rosazea ist:

Azelainsäure oder Doxycyclin (oral) oder Metronidazol (topisch).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Azelainsäure oder Doxycyclin (oral) oder Metronidazol (topisch):

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

Anzahl: ca. 309 000 bis 703 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Der Behandlungszyklus kann wiederholt werden. Falls es nach drei Monaten zu keiner Besserung kommt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin				
Ivermectin	kontinuierlich 1 x täglich	120 bis 240	1	120 bis 240 ¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Azelainsäure	kontinuierlich 2 x täglich	120 bis 730	1	60 bis 365 ²
Doxycyclin 40 mg	kontinuierlich 1 x täglich	42 bis 224	1	42 bis 224 ³
Metronidazol	kontinuierlich 2 x täglich	56 bis 480	1	28 bis 240 ⁴

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin			
Ivermectin	10 mg/g	30 g Creme	60 bis 240 g ⁵
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Azelainsäure	150 mg/g	2 x 50 g Gel	60 bis 365 g
Doxycyclin 40 mg	40 mg	56 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	42 bis 224 Stück
Metronidazol	7,5 mg/g	50 g 25 g	56 bis 480 g

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis) oder Behandlung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin		
Ivermectin	37,53 €	34,29 € [1,77 € ⁶ ; 1,47 € ⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Azelainsäure	51,92 €	47,88 € [1,77 € ⁶ ; 2,27 € ⁷]
Doxycyclin 40 mg	50,99 €	46,37 € [1,77 € ⁶ ; 2,85 € ⁷]
Metronidazol	23,60 € ⁸ 15,42 € ⁸	20,23 € [1,77 € ⁶ ; 1,60 € ⁷] 13,09 € [1,77 € ⁶ ; 0,56 € ⁷]

Stand Lauer-Steuer: 1. November 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

¹ Es wurde von einer Dauer eines Behandlungszyklus von vier Monaten ausgegangen. Der Behandlungszyklus kann laut Fachinformation zu Ivermectin wiederholt werden; es wurde eine Wiederholung pro Jahr angenommen.

² Die minimale Therapiedauer von zwei Monaten ergibt sich aus der Behandlungsdauer, nach der laut Fachinformation zu Azelainsäure eine Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt. Da die Fachinformation keine genaue Angabe hinsichtlich der maximalen Behandlungsdauer enthält, wurde hierfür eine kontinuierliche Therapie (365 Tage pro Jahr) festgelegt.

³ Die Spanne der Behandlungsdauer für Doxycyclin ergibt sich aus der minimalen Therapiedauer von sechs Wochen, nach der eine Beurteilung des Ansprechens erfolgt, und der maximalen Therapiedauer von 32 Wochen, die sich aus der Therapiedauer von 16 Wochen in der in der Fachinformation zu Orayze[®] aufgeführten klinischen Studie und der möglichen Wiederholung einer Behandlung mit Doxycyclin ergibt, da nach Beendigung einer Therapie potenziell neue Läsionen auftreten können, die einer erneuten Behandlung bedürfen. Von einer kontinuierlichen Therapie (365 Tage pro Jahr) wurde aufgrund des Nebenwirkungsprofils von systemisch appliziertem Doxycyclin abgesehen.

⁴ Die Festlegung der Spanne für die Behandlungsdauer erfolgte anhand der minimalen und maximalen Therapiedauer aus der Fachinformation des Präparats MetroGalen[®]. Die in den Fachinformationen der weiteren verfügbaren Metronidazol-Präparate (Metrogel[®], Metrocreme[®], Metro lotion[®], Rosiced[®]) aufgeführten Behandlungsdauern sind hiermit umfasst.

⁵ Die Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs erfolgte unter der angenommenen täglichen mittleren Verbrauchsspanne von 0,5 bis 1 g.

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V

⁸ Zur Berechnung der Therapiekosten für die minimale Therapiedauer wurde die wirtschaftlichste Stückelung des preisgünstigsten Präparats herangezogen.



Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin	
Ivermectin	68,58 € bis 274,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Azelainsäure	47,88 € bis 191,52 €
Doxycyclin 40 mg	46,37 € bis 185,48 €
Metronidazol	33,32 € bis 202,30 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 27. November 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier zum Wirkstoff Ivermectin eingereicht.

Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Ivermectin einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt, und der Zusatznutzen von Ivermectin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2015 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

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

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 Ärztesgesellschaften 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 Ivermectin - Gemeinsame...

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/1/2/#tab/stellun...>

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Ivermectin](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivermectin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ivermectin
- **Handelsname:** Soolantra®
- **Therapeutisches Gebiet:** entzündliche Läsionen der (papulopustulösen) Rosacea (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Galderma Laboratorium GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2015
- **Beschlussfassung:** Ende November 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(3.6 MB, PDF\)](#)

(https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-172/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_ivermectin.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ivermectin (Soolantra®):

Soolantra® wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosacea.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung der (papulopustulösen) Rosacea ist:

- Azelainsäure **oder** Doxycyclin (oral) **oder** Metronidazol (topisch).

Stand der Information: August 2015

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung des G-BA \(276.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-870/Nutzenbewertung%20G-BA_Ivermectin.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2015
- Mündliche Anhörung: 05.10.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Ivermectin - 2015-06-01-D-170*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 Unternehmen, 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 **22.09.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivermectin - 2015-06-01-D-170* zu richten. 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 beigelegt 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 05.10.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.09.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende November 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Oktober 2015 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
Galderma Laboratorium GmbH	22.09.2015
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	18.09.2015
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	21.09.2015
Prof. Dr. Schaller	21.09.2015
Prof. Dr. Schöfer	22.09.2015
Prof. Dr. Sunderkötter	22.09.2015
Prof. Dr. Augustin	22.09.2015
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.09.2015

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
Galderma Laboratorium GmbH						
Dr. Inés Rojo-Pulido	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Christof Ecker	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Dr. Andreas Jäckel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Alexander Stolskij	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)						
Dr. Hermann Kortland	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Claus Burgardt	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Schöfer						
Prof. Dr. Helmut Schöfer	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)						
Christine Lietz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Jens Peters	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Prof. Dr. Augustin						
Prof. Dr. Matthias Augustin	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme von Galderma Laboratorium GmbH

Datum	22.September 2015
Stellungnahme zu	Ivermectin (Soolantra®)
Stellungnahme von	Galderma Laboratorium GmbH

Vorbemerkung

Eingangs weisen wir nachdrücklich darauf hin, dass die Firma Galderma Laboratorium GmbH (im Folgenden kurz: Galderma) nach intensiver Würdigung der sozialversicherungsrechtlichen und zulassungsrechtlichen Gegebenheiten bezüglich des Wirkstoffs Ivermectin weiterhin auf dem Standpunkt steht, dass das Präparat Soolantra® mit dem Wirkstoff Ivermectin nicht der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterliegt. Von daher ersuchen wir den G-BA erneut, das nach Meinung von Galderma grundlos begonnene Nutzenbewertungsverfahren unverzüglich zu beenden.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir haben die abweichende Rechtsauffassung des G-BA durchaus zur Kenntnis genommen. Da wir jedoch überzeugt sind, dass Ivermectin als altbekannter Stoff, bei zudem das erstmalig mit diesem Wirkstoff zugelassene Arzneimittel keinen Unterlagenschutz mehr besitzt, nicht in den Anwendungsbereich des § 35a SGB V fällt, behalten wir uns weitere rechtliche Schritte vor. Trotzdem nimmt Galderma zu der Nutzenbewertung des G-BA nachfolgend grundsätzlich Stellung. Die Stellungnahme bezieht sich auf die folgenden Punkte der G-BA-Bewertung: - Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapien (hier besonders zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie) - Therapiekosten Zur Beendigung des Verfahrens nach § 35a SGB V für Ivermectin Galderma geht konkret aus den nachfolgenden Gründen davon aus, dass das Präparat Soolantra® mit dem Wirkstoff Ivermectin unter den herrschenden Bedingungen keiner Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V im Sinne des AMNOG unterzogen werden darf:	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Ivermectin ist ein allgemein bekannter Wirkstoff Das Verfahren nach § 35a SGB V ist nur vorgesehen für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Wörtlich heißt es in § 35a Abs. 1 S. 1 SGB V: <i>„Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.“</i> In § 2 Abs. 1 AM- NutzenV ist weiter definiert, welche Wirkstoffe als „neu“ anzusehen sind: <i>„Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen im Sinne dieser Verordnung sind Arzneimittel, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff im Sinne dieser Verordnung gilt solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.“</i> Ivermectin ist kein neuer Wirkstoff im Sinne des § 35 a Abs. 1 SGB V iVm. § 2 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV. Bei Ivermectin handelt es sich um einen in der medizinischen Wissenschaft seit langem allgemein bekannten Wirkstoff. Wenn man alleine den Wortlaut des § 2 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV genau betrachtet, spricht dieser bereits eindeutig gegen eine Einbeziehung von Wirkstoffen wie Ivermectin: Der Wortlaut des § 2 Abs. 1 S. 1 AM-NutzenV geht davon aus, dass ein erstmals zugelassener Wirkstoff auch bekannt sein kann. In diesem Fall entfällt dann die Neuheit trotz erstmaliger	Gemäß 5. Kapitel 5 § 2 Abs. 1 Satz 1 und 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen Arzneimittel, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Ein Arzneimittel gilt solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht (5. Kapitel § 2 Abs. 1 Satz 2 VerfO). Soolantra® erfüllt diese Voraussetzungen. Mit Soolantra® wurde zum 1. Juni 2015 das erste Ivermectin-haltige Humanarzneimittel in Deutschland in Verkehr gebracht. Im Vergleich zu den nationalen Zulassungen in Frankreich bzw. in den Niederlanden (Tabletten) handelt es sich bei Soolantra® um die erstmalige Zulassung von Ivermectin in Deutschland zur topischen Anwendung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea, für die nach Aussage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Unterlagenschutz besteht. Diese Einschätzung spiegelt sich fachlich auch in der Aufnahme eines entsprechenden Hinweissatzes in Abschnitt 11 der aktuellen Fachinformation von Soolantra® 10 mg/g Creme wider: "11. VERKAUFSABGRENZUNG Verschreibungspflichtig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zulassung. Ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff fällt also nur dann in den Anwendungsbereich der frühen Nutzenbewertung, wenn der Wirkstoff gerade <i>nicht</i> schon allgemein bekannt ist. Bei Ivermectin handelt es sich jedoch nicht um einen neuen, sondern um einen in der medizinischen Wissenschaft seit langem allgemein bekannten Wirkstoff. Neue Wirkstoffe im Sinne des § 2 Abs. 1 AM-NutzenV sind ausweislich der Begründung zur AM-NutzenV [1] solche Wirkstoffe, die erstmals als Arzneimittel zugelassen wurden und deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung durch die zuständige Bundesoberbehörde oder der Genehmigung durch die europäische Kommission in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind und die daher der Verschreibungspflicht unterliegen (§ 48 Abs. 1 S. 1 Nr. 3 AMG sowie die Verordnung (EG) Nr. 726/2004). Von einem in der medizinischen Wissenschaft allgemein bekannten Wirkstoff im Sinne des § 2 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV wird dann ausgegangen, wenn der Wirkstoff seit mindestens 10 Jahren in der europäischen Union allgemein medizinisch verwendet wird [1]. Ein Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff Ivermectin wurde weltweit erstmals bereits im Jahre 1987 in Frankreich unter dem Handelsnamen Mectizan® zugelassen [2-5]. 1999 wurde das Arzneimittel Stromectol® mit dem Wirkstoff Ivermectin in Frankreich zugelassen [6, 7]; seit 2003 ist Stromectol® auch in den Niederlanden zugelassen [8]. Mectizan® und Stromectol® sind mit dem Präparat Soolantra® wirkstoffidentisch; sie enthalten alle den Wirkstoff Ivermectin.	<i>Dieses Arzneimittel enthält den Wirkstoff Ivermectin, dessen Wirkung [bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea] in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist."</i> Es ist unerheblich, dass Ivermectin bereits seit langer Zeit als Tierarzneimittel auf dem deutschen Arzneimittelmarkt und dass mit dem Fertigarzneimittel Stromectol® ein zugelassenes und vor dem 01.01.2011 in Frankreich in den Verkehr gebrachtes Ivermectin-haltiges Arzneimittel vorliegt, dessen Unterlagenschutz abgelaufen ist. Denn soweit Ivermectin als Tierarzneimittel eingesetzt wird, kann ein solcherart zugelassenes Fertigarzneimittel schon deshalb nicht zur Beurteilung der Neuheit von Ivermectin in der zulassungsrechtlichen Ausprägung von Soolantra® herangezogen werden, weil für die Bewertung der Neuheit von Wirkstoffen im Regelungskontext des § 31 Abs.1 Satz 1 i.V.m. 35a SGB V nur auf die Wirkungen eines Wirkstoffs im Rahmen der Krankenbehandlung von Menschen abgestellt werden kann. Stromectol® kann nicht als Referenzarzneimittel zur Beurteilung der Neuheit von Ivermectin herangezogen werden, weil Stromectol® in Deutschland nicht zugelassen und damit auch nicht erstattungsfähig ist. Das Erfordernis, dass das für die Beurteilung der Neuheit eines Wirkstoffes heranzuziehende Referenzarzneimittel in Deutschland verkehrs- und erstattungsfähig sein muss, folgt aus dem Zusammenspiel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stromectol® mit dem Wirkstoff Ivermectin wurde in den vergangenen Jahren bereits in erheblichen Mengen nach Deutschland über § 73 Abs. 3 AMG rechtmäßig importiert und ist hier auf dieser Basis in den Verkehr gebracht worden: In den letzten 15 Jahren sind beispielsweise allein von der Internationalen Apotheke in Stuttgart über 11.000 Packungen Stromectol® in Deutschland in der ambulanten Versorgung abgegeben worden [9, 10]; das bedeutet eine Abgabe von ca. 2 Packungen pro Tag. Auch von einer großen Apotheke in München sind seit 2005 mehrere tausend Packungen abgegeben worden [11]. Ein Hamburger Großhändler hat seit 2005 ca. 3900 Packungen Stromectol® ausgeliefert [12]. Etliche gesetzliche Krankenkassen haben Stromectol® auch erstattet, was zeigt, dass es zum Leistungsumfang der GKV gehört. Auch im stationären Sektor ist Ivermectin flächendeckend eingesetzt worden; nach Schätzung eines großen Klinikkonzerns werden in Deutschland mindestens 1.500 Packungen Stromectol® per annum in der stationären Versorgung eingesetzt [13]. Da es in diesem Punkt nur auf die Versorgungsrealität ankommt, und in dieser der Wirkstoff Ivermectin in erheblicher Menge in Deutschland verordnet, erstattet und angewendet worden ist, ist der Wirkstoff Ivermectin und seine Wirkung auch in Deutschland als bekannt im Sinne des § 2 Abs. 1 AM-NutzenV anzusehen. Entgegen der vom G-BA bislang geäußerten Auffassung ist es vollkommen irrelevant, ob das Referenzarzneimittel, das zur Bewertung der Neuheit herangezogen wird, im Rahmen der Arzneimittelversorgung der GKV erstattungsfähig ist. Nach § 35 a Abs. 1 Satz 1 SGB V iVm. § 3 Nr. 1 AM-NutzenV und § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerO 5. Kapitel kommt es einzig darauf an, dass das zu bewertende Arzneimittel erstattungsfähig ist. Dieses ist bei Soolantra® unstreitig der Fall. Der Wortlaut der Vorschriften	der Regelungen in § 2 Abs. 1 Satz 1 und 2 AM-NutzenV bzw. 5. Kap. § 2 Abs. 1 Satz 1 und 2 VerO. Indem Satz 2 die in Satz 1 geregelten tatbestandlichen Merkmale für die Bewertung eines Wirkstoffes als neu mit dem Bestehen des Unterlagenschutzes für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit diesem Wirkstoff verknüpft, kommt es für die Bewertung der Neuheit eines Wirkstoffes entscheidend darauf an, ob er zuvor schon einmal als Fertigarzneimittel in Deutschland in den Verkehr gebracht worden ist und für dieses noch Unterlagenschutz besteht. Da der Geltungsbereich der gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen zur frühen Nutzenbewertung sich allein auf solche Arzneimittel erstreckt, die von der Regelversorgung der Versicherten mit Arzneimitteln nach § 31 Abs.1 SGB V erfasst sind, d.h. erstattungsfähig sind (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V), ist sowohl nach dem Sinn und Zweck als auch nach der Regelungssystematik dieser Vorschriften zu fordern, dass das Referenzarzneimittel, welches nach § 2 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV zur Beurteilung der Neuheit eines Wirkstoffs herangezogen wird, jemals zum Verkehr in dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes zugelassen war und damit die grundlegenden Anforderungen des SGB V an eine wirtschaftliche und zweckmäßige Arzneimittelversorgung erfüllt. Bei den Regelungen zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V handelt es sich um nationalstaatliche Regelungen des Sozialrechts, deren sachgegenständlicher Geltungsbereich aus kompetenzrechtlichen Gründen sich nur auf die innerhalb Deutschlands verkehrsfähigen und im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähigen Arzneimittel erstrecken kann.

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ist eindeutig und bedarf keiner weiteren Auslegung. Andernfalls hätte der Gesetz- und der Verordnungsgeber z.B. in § 3 Nr. 1 VerfO 5. Kapitel anders formulieren müssen, nämlich z.B. dass „die Nutzenbewertung durchgeführt wird für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die ab dem 01.01.2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein <i>erstattungsfähiges</i> Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird“. Dieses hat der Verordnungsgeber offensichtlich unterlassen, weil es auf die Erstattungsfähigkeit des Referenzarzneimittels nicht ankommt. Es kommt allein darauf an, ob ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff bereits vor dem 01.01.2011 in den Verkehr gebracht wurde. Dieses ist in Gestalt des Präparates Stromectol® mit dem Wirkstoff Ivermectin ebenfalls unstreitig der Fall. Das erhebliche Inverkehrbringen von Stromectol® in Deutschland belegt anschaulich, dass es sich überdies bei Ivermectin um einen durchaus gut und seit langem bekannten Wirkstoff handelt. Dem Gesetzeswortlaut entsprechend kommt es also nicht auf den bisherigen Zulassungsstatus des Wirkstoffs in Deutschland an, sondern ausschließlich darauf, ob der Wirkstoff in der medizinischen Wissenschaft bereits bekannt ist. Die dermatologischen Fachkreise in Deutschland, Tropenmediziner, Infektiologen und ähnliche Fachrichtungen werden bestätigen können, dass es sich bei dem Wirkstoff Ivermectin nicht nur um einen bekannten, sondern um einen absoluten Standardwirkstoff handelt, der in Deutschland sogar tagtäglich in der Versorgung, teils zulasten der GKV, zum Einsatz kommt. Bekanntheit in der medizinischen Wissenschaft macht denotwendig nicht an Landesgrenzen halt, sondern wirkt darüber hinaus. Hätte der Gesetzgeber gewollt, dass der bisherige Zulassungsstatus von Ivermectin	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nur in Deutschland für die Bewertung der Neuheit ausschlaggebend sein soll, hätte er das so im Gesetz verankert. Dies wurde aber ausweislich der Begründung zur Verordnung explizit nicht gewollt. Vielmehr wird von einem in der medizinischen Wissenschaft allgemein bekannten Wirkstoff im Sinne des § 2 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV dann ausgegangen, wenn der Wirkstoff seit mindestens 10 Jahren in der europäischen Union allgemein medizinisch verwendet wird [1]. Es geht ausschließlich um die Verwendung, und nicht um den Zulassungsstatus. Da Ivermectin nicht nur in der europäischen Union, sondern auch in Deutschland in den letzten Jahren in erheblichem Maße verwendet worden ist, muss der Wirkstoff folglich als bekannt betrachtet werden.	
Zahlreiche Fakten belegen, dass der Wirkstoff Ivermectin in der medizinischen Wissenschaft allgemein bekannt ist: ▪ Eine Vielzahl an Publikationen zu Ivermectin sowohl in Deutschland als auch in Europa innerhalb der letzten 15 Jahre belegt die allgemeine Bekanntheit dieses Wirkstoffs in der medizinischen Wissenschaft [14-27]. ▪ Der Wirkstoff Ivermectin wird in vielen deutschsprachigen medizinischen Nachschlagewerken erwähnt [28-30]. ▪ Die WHO führt Ivermectin auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel [31]. Die von der WHO auf dieser Liste aufgeführten Arzneimittel sind in Deutschland als allgemein bekannt anzusehen.	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
▪ In den offiziellen Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) wird sowohl zur Diagnostik und Therapie der kutanen Larva Migrans als auch zu Skabies seit mindestens 2006 der Einsatz von Ivermectin ausdrücklich empfohlen [32, 33]; in diesem Zusammenhang weist die DDG auch ausdrücklich auf die bestehende Bezugsmöglichkeit der entsprechenden Präparate über § 73 Abs. 3 AMG hin. ▪ Ferner wird exemplarisch auf die ausführliche Darstellung von Ivermectin als sinnvolle Therapiealternative in der medizinischen Fachliteratur hingewiesen, die bereits schon vor 15 Jahren erfolgte [34]. ▪ Verschiedenste behördliche Quellen empfehlen in Deutschland den Einsatz von Ivermectin-haltigen Arzneimittel in bestimmten Indikationen. Das Robert-Koch Institut (RKI) empfiehlt beispielsweise in seinem Ratgeber für Ärzte bei Skabies in Altersheimen, Krankenhäusern und Kasernen ausdrücklich den Import von Ivermectin [35-37]. ▪ Auch die 88. Gesundheitsministerkonferenz forderte am 24./25.06.2015 in ihrer Sitzung, aufgrund des eindeutig festgestellten Bedarfs an Ivermectin-haltigen Arzneimitteln die Zulassung für solche Präparate zu erleichtern, mit dem Ziel, pharmazeutischen Unternehmen die Entscheidung zu erleichtern, eine Zulassung zu erwirken [38].	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
▪ Die Landesgesundheitsämter von Bayern [39], Mecklenburg-Vorpommern [40] und Niedersachsen [41] empfehlen ebenfalls ausdrücklich seit langem den Einsatz von Ivermectin. ▪ Nach dem Ausbruch von Skabies in Hamburger Erstaufnahmeeinrichtungen hat das Bundesgesundheitsministerium (BMG) am 2. September 2015 für oral applizierbare Arzneimittel zur Behandlung der Skabies eine Ausnahmegenehmigung für den Import erteilt [42]. Infrage kommt hier der Wirkstoff Ivermectin mit dem in Frankreich erhältliche Fertigarzneimittel Stromectol® [43]. Ivermectin war und ist also in der Vergangenheit in Deutschland nicht nur eine bekannte, sondern in vielen Fällen sogar eine öffentlich-rechtlich empfohlene Therapieoption. Das Arzneimittel Soolantra® wurde im Rahmen eines dezentralen Verfahrens zugelassen. Sowohl vom <i>Reference Member State</i> Schweden als auch von den 28 <i>Concerned Member States</i> wurde der Wirkstoff Ivermectin während des gesamten Verfahrens als eine „known active substance“ behandelt. Dieser Status im Rahmen eines europäischen Zulassungsverfahrens wird nur solchen Wirkstoffen zugestanden, die gerade <i>nicht</i> erstmalig in einem Arzneimittel in der europäischen Union, respektive einem Mitgliedstaat, zur Zulassung gebracht werden. Wenn daher im europäischen Zulassungsverfahren die Substanz eindeutig als bekannt eingestuft wird, ist kein sachlicher Grund dafür ersichtlich, dass	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35 a SGB V von dieser Beurteilung abgewichen wird, obwohl der Gesetz- und Verordnungsgeber in § 2 AM-NutzenV zur Unterscheidung von bewertungs- und nichtbewertungspflichtigen Arzneimitteln gerade auf die regulatorischen Kriterien abgestellt hat. Der G-BA ist überdies gem. § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV gehalten, bei seiner Bewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht zu widersprechen. Wenn also im Zulassungsverfahren der Wirkstoff bereits als „known active substance“ qualifiziert wird, darf der G-BA bei seiner Bewertung des Wirkstoffs hiervon nicht abweichen.	
Dass der Wirkstoff Ivermectin in Deutschland einer Verschreibungspflicht unterliegt, ändert an Beurteilung der Bekanntheit des Wirkstoffs nichts. Einerseits sind Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ivermectin aus Pharmakovigilanz-Gründen aufgrund des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses immer verschreibungspflichtig. Es können nicht nur neue, sondern auch solche Stoffe, Zubereitungen daraus oder Gegenstände der Verschreibungspflicht unterstellt werden, die auch bei bestimmungsgemäßer Verwendung z.B. mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden sein können [44]. Die Verschreibungspflicht soll in solchen Fällen sicherstellen, dass ihre Anwendung unter ärztlicher Kontrolle erfolgt, damit der Arzt bei Auftreten unverträglicher Nebenwirkungen oder Risiken die Verwendung des Präparates durch den Patienten abbrechen kann [44]. Der Wirkstoff Ivermectin war überdies bereits lange vor Zulassung von Soolantra® in der Anlage 1 zum AMVV aufgelistet. Es ist davon auszugehen, dass der Zusatz „bei Tieren“ künftig	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
entfallen wird, da Ivermectin grundsätzlich der Verschreibungspflicht unterfallen wird. Ivermectin ist ein in der medizinischen Wissenschaft sehr gut bekannter Stoff. Bei Arzneimitteln mit Stoffen bekannter Wirkungen beurteilt sich die Verschreibungspflicht nach der Anlage zur Arzneimittelverschreibungsverordnung. In diesem Fall ist die Entscheidung der zuständigen Bundesoberbehörde über den Wortlaut der Kennzeichnung mit dem Hinweis „Verschreibungspflichtig“ durch die Verordnung präjudiziert [45]. Somit war klar, dass Ivermectin der Verschreibungspflicht auch als bekannter Stoff unterfallen musste, weil es in der Anlage 1 der AMVV bereits als solcher aufgeführt war. Die Angaben in Ziffer 11 der Fachinformation zu Ivermectin [46] stellen der Überschrift entsprechend die Verkaufsabgrenzung klar. Dies dient ausschließlich der Arzneimittelsicherheit, und kann nicht zur Bewertung der Neuheit herangezogen werden. Wie sich aus dem Text am Ende der Fachinformation zu Soolantra® ergibt, beruht diese Einstufung andererseits außerdem darauf, dass allein die Wirkungen von Ivermectin in der Indikation zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind. Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht beruht also auf der beantragten Indikation zur Rosazea-Behandlung, und nicht etwa auf der fehlenden allgemeinen Bekanntheit des Wirkstoffes Ivermectin. Für die Eröffnung des Anwendungsbereiches des § 35 a Abs. 1 SGB V geht es aber gerade um die Frage der Neuheit des Wirkstoffes im Allgemeinen, und nicht etwa um die Neuheit des Wirkstoffs im Anwendungsgebiet. Deshalb widerspricht die Unterstellung von Ivermectin unter die Verschreibungspflicht und der entsprechende Hinweis in der	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fachinformation keinesfalls dem Umstand, dass eine Dossievorlagepflicht nach § 35 a Abs. 1 SGB V zu verneinen ist. Die Hinweise zur Verkaufsabgrenzung anderer, der frühen Nutzenbewertung unterfallenden dezentral zugelassenen Arzneimittel weisen allesamt unter Ziffer 11 ihrer Fachinformationen einen allgemeinen Hinweis auf ihre nicht vorliegende Bekanntheit auf: Dort ist stets erwähnt, dass diese Arzneimittel einen Stoff oder eine Kombination aus Stoffen enthalten, deren Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind [47-53]. Einzig bei Soolantra® hat das BfArM ausdrücklich diesen Hinweis dahingehend eingeschränkt und konkretisiert, dass lediglich die Wirkungen im Indikationsgebiet der Rosazea-Behandlung gemeint sein sollen [46]. Von daher wird auch aus diesem Umstand deutlich, dass es sich bei Ivermectin um einen Wirkstoff handelt, der an sich in der medizinischen Wissenschaft sehr wohl altbekannt ist. Überdies hat der G-BA diese Rechtsauffassung selbst auch kürzlich auf Anfrage von Galderma [54] bzgl. der Neuformulierung des Arzneimittels Epiduo® (Wirkstoff Adapalen / Bezoylperoxid) bestätigt. Dort ist in Ziff. 11 der Fachinformation zu Epiduo [55] folgender Zusatz enthalten: <i>„Dieses Arzneimittel enthält eine Wirkstoffkombination, deren Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.“</i> Mit Schreiben vom 18. August 2015 [56] hat der G-BA aber bestätigt, dass die Wirkstoffkombination nicht neu ist. Wie kann also dieser Zusatz nun bei Soolantra® dazu führen, dass der Wirkstoff neu ist?	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ein analoger Zusatz findet sich auch in der Fachinformation des Arzneimittels Oraycea® (Wirkstoff Doxycyclin): <i>„Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen spezielles Anwendungsgebiet (Reduktion papulopustulöser Läsionen bei erwachsenen Patienten mit Rosazea im Gesicht (Gesichtsrose)) in der vorliegenden Stärke (40 mg) und Darreichungsform (Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung)) in der medizinischen Wissenschaft noch nicht all-gemein bekannt ist.“</i> Oraycea® wurde im Jahr 2009 [57] zugelassen, also einem Zeitpunkt zu dem der Wirkstoff Doxycyclin schon lange generisch war [58]. Entsprechend kann sich der Zusatz nicht auf die generelle Neuheit des Wirkstoffs beziehen, sondern lediglich auf die Neuheit in einem speziellen Anwendungsgebiet. Es ist auch nicht so, dass diese Hinweise regelhaft in Fachinformationen von neuen Wirkstoffen oder Wirkstoffen mit geänderter Indikation aufgenommen werden. Beispielsweise wurde der Wirkstoff Brimonidin ursprünglich ausschließlich ophthalmologisch verwendet und im Jahr 2014 mit dem Arzneimittel Mirvaso® im Indikationsgebiet „symptomatischen Behandlung des Rosazea-Gesichtserythems bei Erwachsenen“ zugelassen. Obwohl die Anwendung von Brimonidin in diesem Anwendungsgebiet also zweifellos neu und die Wirkung nicht allgemein bekannt ist, fehlt ein analoger Hinweis in der Fachinformation [59]. Der Hinweis der Bekanntheit in der Fachinformation ist folglich als Kriterium zur Bestimmung der Neuheit eines Wirkstoffs generell ungeeignet.	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Da es sich also bei Ivermectin um einen in der medizinischen Wissenschaft hinlänglich seit langem bekannten Wirkstoff handelt, ist dieser nicht als „neu“ im Sinne des § 35 a SGB V i. V. m. § 2 Abs. 1 AM-NutzenV einzustufen. Eine Dossierpflichtigkeit im Sinne von § 35 a Abs. 1 SGB V ist deshalb klar zu verneinen.	
2) Kein Unterlagenschutz mehr für das erstmalig zugelassene Arzneimittel a) Subsidiarität des § 2 Abs. 1 S. 2 AM-NutzenV Wie oben schon dargestellt, liegt eine Bekanntheit des Wirkstoffs vor, daher kann § 2 Abs. 1 S. 2 AM-NutzenV für die Beurteilung der Neuheit keine Rolle mehr spielen. Zudem definiert § 2 Abs. 1 S. 2 AM-NutzenV nicht die Neuheit, sondern markiert nur eine zeitliche Obergrenze. Der Unterlagenschutz alleine ist gänzlich ungeeignet, um die Neuheit eines Wirkstoffs zu bewerten, da der Unterlagenschutz eng mit einem Arzneimittel an sich, und nicht mit einem Wirkstoff verknüpft ist.	
b) Erstmaliger Unterlagenschutz	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemäß § 2 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV und § 2 Abs. 1 Satz 2 VerfO 5. Kapitel gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff nur solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das <u>erstmalig</u> zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht. Für das erstmalig mit Ivermectin zugelassene Arzneimittel in Gestalt von Stromectol® besteht kein Unterlagenschutz mehr [6]. Hätte also der Zulassungsinhaber von Stromectol® in Deutschland die arzneimittelrechtliche Zulassung für Soolantra® erhalten, hätte er zweifelsfrei keinen Unterlagenschutz mehr. Da das Nutzenbewertungsverfahren nicht von dem (darüber hinaus leicht manipulierbarem) Zufall abhängen soll, welche juristische Person das Arzneimittel in Deutschland in Verkehr bringt, ist es gut nachvollziehbar, dass § 2 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV auf das <u>erstmalig zugelassene Arzneimittel</u> mit dem jeweiligen Wirkstoff abstellt. Dieses markiert demnach die zeitliche Obergrenze, bis zu der wirkstoffgleiche Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V unterfallen können. Da der Unterlagenschutz letztlich auf gemeinschaftsrechtlichen Regelungen und Vorschriften beruht, ist dieser hier auch Landesgrenzen übergreifend zu bewerten. Da der Unterlagenschutz für Stromectol® bereits abgelaufen ist, kann Soolantra® mit dem Wirkstoff Ivermectin nicht als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff im Sinne der AM-NutzenV gelten und unterfällt von daher auch nicht einer Dossierpflichtigkeit nach § 35 a SGB V. Sollte Ivermectin als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a SGB V behandelt werden, müsste auch Stromectol®, wenn es in Deutschland zugelassen	<i>siehe oben</i>

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und in den Verkehr gebracht würde, nach § 1 Abs. 2 Nr. 3, 5. Kapitel VerFO G-BA ebenfalls unter die frühe Nutzenbewertung fallen, solange für Soolantra® Unterlagenschutz besteht. Stromectol® würde somit in diesem Fall als ein Arzneimittel mit einem „neuem“ Wirkstoff behandelt, obwohl sein Unterlagen- und Patentschutz schon seit langem abgelaufen ist – und der Wirkstoff und das Medikament selbst seit mehr als 15 Jahren in der Medizin, auch in Deutschland, eingesetzt wird. Dieses Ergebnis steht im krassen Widerspruch zu dem vom Gesetzgeber gewollten und eindeutig formulierten Anwendungsbereich des § 35 a SGB V, der nur Arzneimittel mit tatsächlich <u>neuen</u> Wirkstoffen einer frühen Nutzenbewertung unterziehen will. Für die Frage, wann das erstmalig zugelassene Arzneimittel zugelassen wurde, kann nicht allein auf Deutschland abgestellt werden, sondern es muss es auf die erstmalige Zulassung in der EU abgestellt werden. Nur an dieser bemisst sich der arzneimittelrechtliche Unterlagenschutz. Da das Arzneimittelrecht europäisch harmonisiert ist, verbietet sich in den Mitgliedsstaaten der EU eine rein nationale Betrachtung des Unterlagenschutzes. Im Interesse der Beteiligten wird zur Gewährleistung der Rechtssicherheit auf den Ablauf der Frist des Unterlagenschutzes des ersten zugelassenen Arzneimittels abgestellt, so die Begründung der AM-NutzenV zu § 2 auf S. 12 [1]. In diesem Fall wird nicht einmal mehr eine allgemeine medizinische Verwendung vorausgesetzt. Eine andere Sichtweise würde überdies im Ergebnis zu einer rechtswidrigen Benachteiligung im EU-Ausland national zugelassener Arzneimittel führen, weil diese nach Zulassung in Deutschland und	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Markteintritt auf dem deutschen Markt in die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V müssten, obwohl es über ihren Wirkstoff einen reichhaltigen Erfahrungsschatz gibt und das Präparat lediglich in Deutschland bislang noch nicht in Verkehr gebracht worden ist. Da in einer solchen Konstellation keine Neuheit eines Wirkstoffs i. S. v. § 2 Abs. 1 AM-NutzenV vorliegt, kann auch keine Dossierpflicht nach § 35 a SGB V angenommen werden. Auch im Hinblick auf die Vorschrift des § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerFO 5. Kapitel ist Ivermectin vom Nutzenbewertungsverfahren nach § 35 a SGB V keinesfalls erfasst. Gemäß § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerFO 5. Kapitel wird die Nutzenbewertung durchgeführt für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die ab dem 01.01.2011 erstmal in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird. Im Falle von Ivermectin ist es so, dass bereits lange vor dem Stichtag ein anderes Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ivermectin in Deutschland in Verkehr gebracht worden war, und zwar in Gestalt des Präparates Stromectol®. Der Begriff des Inverkehrbringens ist in § 4 Abs. 17 AMG legaldefiniert. Inverkehrbringen ist danach das Vorrätighalten zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe, das Feilhalten, das Feilbieten und die Abgabe an andere. Stromectol® wurde, wie oben bereits eingehend dargelegt, in erheblichen Mengen aufgrund der in Deutschland dafür bestehenden Versorgungslücke gem. § 73 Abs. 3 AMG einzelnimportiert und auf dieser Basis in Deutschland in den Verkehr gebracht. Da Stromectol® den Wirkstoff Ivermectin enthält, war folglich vor dem Stichtag ein Ivermectinhaltiges Arzneimittel in den Verkehr gebracht worden. Somit ist auch nach § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerFO 5.	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kapitel eine Einbeziehung von Soolantra® in den Anwendungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V ausgeschlossen.	
c) Unterlagenschutz Soolantra® Der unstreitig bestehende Unterlagenschutz von Soolantra® kann nicht automatisch die Pflicht zur Vorlage eines Dossiers i. S. v. § 35 a Abs. 1 SGB V auslösen, da der Bezug auf den Unterlagenschutz in § 2 Abs. 1 S. 2 AM-NutzenV nur die zeitliche Obergrenze beschreibt, bis zu der ein Wirkstoff als neu zu betrachten ist. Jedes neue Arzneimittel genießt Unterlagenschutz, soweit im Zulassungsverfahren nicht auf bestehende Daten referenziert wird. Im letzten Jahr hat Galderma das Präparat Mirvaso® mit dem Wirkstoff Brimonidin in Deutschland in den Verkehr gebracht [59]. Das Arzneimittel genießt umfassenden Unterlagenschutz. Hier ist völlig zutreffend <i>nicht</i> von einer Nutzenbewertungspflicht ausgegangen worden. So muss der Fall auch hier liegen, da es nicht alleine darum gehen kann, ob Ivermectin oder im Fall von Mirvaso® der Wirkstoff Brimonidin schon einmal in Deutschland zugelassen gewesen ist. Die Zulassung eines Arzneimittels führt nach Ablauf der zeitlichen Obergrenze von 10 Jahren automatisch zur Bekanntheit seines Wirkstoffs. Aber in der medizinischen Wissenschaft bekannt kann ein Wirkstoff auch ohne bisherige Zulassung in Deutschland sein – wie der Fall von Ivermectin anschaulich zeigt.	<i>siehe oben</i>

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Fazit:</u> Soolantra® enthält keinen neuen Wirkstoff im Sinne des § 35 a Abs. 1 SGB V. Galderma vertritt daher auch nach nochmaliger Überprüfung der Frage zur Dossierpflicht von Soolantra® (Ivermectin) die Auffassung, dass eine solche nicht besteht und bittet den G-BA vor diesem Hintergrund erneut um die unverzügliche Beendigung des Nutzenbewertungsverfahrens.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
S. 2	<u>Aussage G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> „Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung der (papulopustulösen) Rosazea ist: Azelainsäure oder Doxycyclin (oral) oder Metronidazol (topisch).“ <u>Stellungnahme Galderma</u> Doxycyclin kann lediglich in der retardierten, nicht antimikrobiell wirksamen 40mg-Formulierung Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch Kombinationen berücksichtigen. <u>Begründung</u> Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie richtet sich nach den in § 6 des 5. Kapitels Verfo festgelegten Kriterien. Zweckmäßige Vergleichstherapien müssen demnach insbesondere • grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben und • zweckmäßig für die Therapie (im Sinne des §12 SGB V) sein.	Für die Therapie der (papulopustulösen) Rosazea stehen verschiedene zugelassene Arzneimittel zur Verfügung: • topisch: Azelainsäure, Metronidazol • systemisch: Tetracycline (Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin), Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin), Clindamycin, Metronidazol, Ichthyol-Natrium Von dem Anwendungsgebiet Rosacea sind sowohl leichtere als auch schwere Formen der Rosacea umfasst. Für einige der im Anwendungsgebiet Rosazea zugelassenen Wirkstoffe besteht eine Zulassung nur für schwere Formen der Rosazea bzw. Infektionen der

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Doxycyclin ist aktuell in den Wirkstärken 40mg, 50mg, 100mg und 200mg erhältlich (Stand der Lauerntaxe zum 15.09.2015). Viele der Produkte sind überhaupt nicht für die Behandlung der Rosazea zugelassen (beispielsweise alle Produkte mit der Wirkstärke 50mg [60]). Andere Produkte sind lediglich zur Behandlung von schweren infizierten Formen der Rosazea [58, 61, 62] zugelassen. Nur ein Produkt (Oraycea®, Doxycyclin 40mg teilretardiert [57]) ist für das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels, die papulopustulöse Rosazea, zugelassen, wie im Folgenden ausgeführt. Doxycyclin wird – in der Regel 100-200 mg/d dosiert – seit über 30 Jahren in der klinischen Praxis verbreitet zur Behandlung verschiedener Infektionskrankheiten eingesetzt. In verschiedenen internationalen Leitlinien wird Doxycyclin auch häufig zur Behandlung von Dermatosen wie Acne vulgaris und Rosazea empfohlen. Bei der Therapie bakterieller Infektionen macht man sich primär die antibiotische (bakteriostatische) Wirkung gegen eine Vielzahl von grampositiven und gramnegativen (auch intrazellulären) Erregern zunutze. Daneben ist Doxycyclin – wie auch die anderen Tetracycline – potent anti-inflammatorisch (anti-entzündlich) wirksam. Die anti-inflammatorischen, biologischen Effekte beeinflussen insbesondere	Haut. Aus diesem Grund kommen für das vorliegende Anwendungsgebiet „papulopustulöse Rosazea“ die Tetracycline (ausgenommen Doxycyclin 40 mg) sowie die genannten Makrolide, Clindamycin und Metronidazol systemisch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Für Azelainsäure, Doxycyclin 40 mg (oral) und Metronidazol liegen direkt vergleichende Studien mit ausreichender Evidenz vor. Darüber hinaus besitzt Metronidazol einen hohen Stellenwert in der Versorgung von Patienten im Anwendungsgebiet der papulopustulösen Rosazea. Deshalb werden alle drei Wirkstoffe als gleichermaßen zweckmäßig erachtet.

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	auch die Entzündungsprozesse bei der Hauterkrankung Rosazea (siehe oben) [63, 64]. Die antibiotischen und anti-inflammatorischen Effekte bestehen dosisabhängig, synchron und unabhängig voneinander, sodass z.B. bei Entzündungsprozessen, die durch bakterielle Infektionen verursacht werden, beide Wirkprinzipien zum Therapieerfolg beitragen. Bei der Behandlung von entzündlichen Prozessen, die nicht bakteriell verursacht sind (wie z.B. auch die Rosazea), ist die antibakterielle Wirkung unerwünscht, weil nicht erforderlich. Doxycyclin (100/200mg) ist in Deutschland „angezeigt bei Infektionen, die durch Doxycyclin empfindliche Krankheitserreger verursacht sind.“ In den einzelnen Produkt-Fachinformationen [58, 61, 62] werden diese im Folgenden spezifiziert und aufgezählt, wie z. B.: – Infektionen der Atemwege: Bronchitis, Sinusitis, Otitis media, Pneumonie – Infektionen des Urogenitaltrakts: z.B. Urethritis, Gonorrhoe, Syphilis, Harnwegsinfektionen – Infektionen des Magen-Darm-Trakts: Cholera, Yersinien-, Campylobacter- und Shigellen-Infektionen – Gallenwegsinfektionen	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	
	– Konjunktivitis – Borreliose u.a. Für das Fachgebiet Dermatologie wird hier zunächst relativ allgemein formuliert „Hauterkrankungen...“, und dann im zweiten Teilsatz bezüglich Akne und Rosazea spezifiziert: „...<i>, auch infizierte, schwere Formen der Akne vulgaris und Rosazea</i>“ [58, 61, 62]. Dies bedeutet also zusammengefasst, dass Doxycyclin in der 100/200mg Dosierung „angezeigt ist bei Hauterkrankungen, die durch Doxycyclin empfindliche Krankheitserreger verursacht werden, auch infizierte, schwere Formen der Acne vulgaris und Rosazea.“ Die Formulierung bezüglich Rosazea impliziert ausdrücklich, dass die zuständige Bundesoberbehörde (BfArM) Doxycyclin in den antimikrobiell wirksamen 100/200mg-Dosierungen u.a. ausschließlich für <i>infizierte und schwere</i> Formen der Rosazea zugelassen hat und mit dieser Einschränkung insbesondere der bakteriellen (Super-) Infektion, die bei dieser Erkrankung – wie übrigens bei vielen Hauterkrankungen - sekundär auftreten kann, Rechnung getragen hat. Anders ausgedrückt, sind 100/200mg Doxycyclin-Dosierungen somit gerade <i>nicht</i> für die Behandlung der bei der Rosazea bei weitem am häufigsten und typischerweise auftretenden nicht infizierten Papeln und Pusteln (s. o.) zugelassen.	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Die deutsche Zulassungsbehörde (BfArM) hat durch die enge Formulierung des Anwendungsgebietes an dieser Stelle die Zulassung von Doxycyclin in 100mg bzw. 200mg Dosierungen bei nicht (bakteriell) infizierter Rosazea – also der typischen Manifestation der Erkrankung - ausgeschlossen. Medizinisch-wissenschaftliche Gründe für diese Einschränkung sind der heutige Wissensstand um die Pathogenese der Rosazea, die primär nicht bakteriell verursacht wird, und die modernen Erkenntnisse zum bivalenten Wirkmechanismus von Doxycyclin. Die Sonderstellung von Oraycea® gegenüber den anderen Doxycyclin-haltigen Produkten zeigt sich auch darin, dass es als einziges Produkt von der Festbetragsgruppe der Stufe 1 „Doxycyclin 1“ ausgenommen ist. Die Beschränkung der Doxycycline in 100/200mg-Dosierungen auf die bakteriell infizierte Sonderform der Rosazea wird zusätzlich durch das mit höheren Dosierungen assoziierte Nebenwirkungsprofil inkl. der Problematik des Entstehens bakterieller Resistenzen durch die unsachgemäße - weil therapeutisch in den allermeisten Fällen nicht notwendige - Anwendung von antibiotisch wirksamen Substanzen bei der Rosazea, begründet.	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Folglich ist die Anwendung von Doxycyclin in der Wirkstärke 100mg und 200mg nicht nur außerhalb der angezeigten Zulassung, sondern darüber hinaus auch gar nicht zweckmäßig, da • die 40mg, teilretardierte Formulierung bei gleicher Wirksamkeit ein deutlich reduziertes Spektrum an Nebenwirkungen aufweist [57, 58, 61, 62, 65-68] und • die 40mg Formulierung im Gegensatz zu den antibiotischen Wirkstärken [58, 61, 62] ein minimiertes Resistenzrisiko aufweist [68]. Häufig treten während der Behandlung mit Doxycyclin in nicht teilretardierter Galenik und in höheren Dosierungen (≥50mg) gastrointestinale Störungen in Form von Sodbrennen, Magendruck, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Fettstühlen und Diarrhöen auf. Gelegentlich treten Mund- und Rachenschleimhautentzündungen, Heiserkeit, Schluckbeschwerden und vereinzelt schwarze Haarzunge auf. Ebenso kann sich eine pseudomembranöse Enterokolitis (=Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe (CDAD) entwickeln. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen treten dosisabhängig auf [58, 61, 62].	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Unter Doxycyclin in höheren Dosierungen ($\geq 50\text{g}$) und ohne teilretardierte Galenik kann es unter Sonnenbestrahlung durch Lichtsensibilisierung zu phototoxischen Reaktionen der belichteten Hautareale kommen (mit Symptomen wie bei einem starken Sonnenbrand, z. B. Rötung, Schwellung, Blasenbildung, Verfärbung), selten auch mit Beteiligung der Nägel (Nagelablösung und Verfärbung). Sonnenbaden im Freien oder in Solarien sollte daher während der Doxycyclin-Behandlung mit solchen Präparaten vermieden werden [58, 61, 62]. Auch hier gilt, dass diese phototoxischen Reaktionen dosisabhängig auftreten - je höher die Dosierung, desto häufiger diese Nebenwirkungen. In der Literatur ist dies insbesondere für Dosierungen $\geq 100\text{mg}$ gut belegt [69, 70]. Eine weitere, hier gesondert genannte, typische Nebenwirkung ist das relativ häufige Auftreten von Candidosen (Hefepilzinfektionen mit <i>Candida species</i>). Unter einer Therapie mit antibiotisch wirksamem Doxycyclin ($\geq 50\text{mg}$) „kann es durch Selektion zu einer <i>Candida</i>-Besiedelung der Haut oder Schleimhäute (insbesondere des Genitaltraktes und der Mund- und Darmschleimhäute) kommen mit Symptomen wie Mund- und Rachenschleimhautentzündungen (Glossitis, Stomatitis), akuten Entzündungen der äußeren Geschlechtsorgane und der Scheide bei der Frau (Vulvovaginitis) sowie Juckreiz in der Analgegend (Pruritus ani)“ [58, 61, 62].	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Seltenere Nebenwirkungen sind ausweislich o. g. Quellen z.B. Blutbildveränderungen, neurologische Symptome, Leberschäden, nephrotoxische Effekte sowie Überempfindlichkeitsreaktionen und andere (allergische/toxische) Hautreaktionen. Die letztgenannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen treten erfahrungsgemäß ebenfalls bei höheren Dosierungen häufiger auf und verlaufen oft schwer. Ausweislich der jeweiligen Fachinformationen sind bei der Verordnung von allen antibiotisch wirksamen Doxycyclin-Präparaten (Wirkstärken ≥ 50 mg, konventionelle Darreichungsformen) durch den verordnenden Arzt „die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen zu berücksichtigen.“ [61, 62]. In die Fachinformation aller oralen Antibiotika (hier Doxycyclin ≥ 50mg) ist unter dem Gliederungspunkt 5.1 standardisiert eine Darstellung der bakteriellen Resistenzsituation integriert. Alle in Deutschland verfügbaren geeigneten Daten zur Resistenzsituation bei Antibiotika fließen an dieser Stelle in die Fachinformationen dieser Arzneimittel ein. Die Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten bei systemisch wirkenden Antibiotika (Z.A.R.S.) bewertet die Resistenzdaten zu mehr als 50 systemisch wirkenden	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Antibiotika und erstellt die entsprechenden Resistenztabellen für die Fachinformationen. Die Unzweckmäßigkeit aufgrund des Verträglichkeitsprofils und der Resistenzproblematik ergibt sich auch aus den aktuellen Leitlinien. So wird die spezielle 40mg Formulierung als „Therapiestandard der ersten Wahl“ dargestellt [66]. Das bedeutet im Ergebnis, dass die nicht ausdrücklich für die papulopustulöse Rosazea-Behandlung zugelassenen Doxycyclin-Produkte somit auch nicht als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivermectin herangezogen werden dürfen. Es handelt sich beim Einsatz von Doxycyclin in den o. g. Ausprägungen um einen nicht zulasten der GKV erstattungsfähigen Off label use, da zugelassene Therapiealternativen zur Behandlung der papulopustulösen Rosazea existieren. Folglich dürften diese Doxycyclin-Präparate nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Soolantra® herangezogen werden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in § 2 Abs. 5 AM-NutzenV definiert als diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen eines Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V verglichen wird. Nach welchen Kriterien der G-BA die	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen hat, gibt im weiteren § 6 AM-NutzenV vor. Danach ist die zweckmäßige Vergleichstherapie regelhaft nach den Maßstäben zu bestimmen, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben (§ 6 Abs. 1 AM-NutzenV). Konkretisiert wird dies insbesondere durch § 6 Abs. 2 AM-NutzenV und § 6 Abs. 3 S. 1 Verfo 5. Kapitel. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss demnach 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 die Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Im Falle der nicht für die papulopustulöse Rosazea-Behandlung zugelassenen Doxycycline sprechen sowohl das Gesetz selbst, als auch die Arzneimittel-Richtlinien auf Basis des § 92 Abs. 1 SGB V dagegen, dass diese zulasten der GKV erstattet werden, mithin also die Anforderungen des § 12 SGB V an eine ausreichende, wirtschaftliche und zweckmäßige sowie das Maß des Notwendigen nicht überschreitende Therapie erfüllen. Andere Leistungen als solche, die die Vorgaben des § 12 SGB V erfüllen, darf die GKV nicht bewilligen. Die nicht für das gleiche Anwendungsgebiet wie Soolantra® zugelassenen Doxycycline gehören weder zu den Arzneimitteln, die nach der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	(AM-RL) zulasten der GKV off label als verordnungsfähig eingestuft wurden, noch wären sie auf Basis der bundessozialgerichtlichen Rechtsprechung off label zulasten der GKV erstattungsfähig, da zahlreiche zugelassene Therapiealternativen existieren. Somit ist die Heranziehung der o.g. Doxycycline als zweckmäßige Vergleichstherapie schon aus diesen Gründen abzulehnen. Aufgrund ihrer fehlenden Zulassung und der Unzweckmäßigkeit dürfen die meisten Doxycyclin-Präparate somit nicht in der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten sein. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss entsprechend beschränkt werden. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist zudem auch inkonsistent und erscheint willkürlich. So ist es anhand der durch den G-BA genannten Kriterien [71] nicht nachvollziehbar, dass die Wirkstoffe Tetracyclin und Minocyclin ausgeschlossen werden, hoch dosiertes Doxycyclin dagegen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein soll: • Die Wirkstoffe Tetracyclin und Minocyclin sind genau wie hochdosiertes Doxycyclin für das Anwendungsgebiet „infizierte, schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea“ zugelassen [71].	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Die Wirkstoffe Tetracyclin und Minocyclin, werden durch den G-BA genauso wie Doxycyclin auf Basis der dargestellten Literatursuche als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet identifiziert [71]. Auch der Ausschluss der Antibiotika Azithromycin, Clarithromycin und Clindamycin sowie von Ichthyol®-Natrium ist nicht nachvollziehbar. Kombinationstherapien aus Metronidazol (topisch) oder Azelainsäure (topisch) mit systemischen Kombinationspartnern (niedrig dosiertem Doxycyclin) sind in der klinischen Praxis Realität. So werden die Kombination der topischen Therapie mit systemischen Behandlungen für schwere Fälle empfohlen und für Patienten, die unzureichend auf die topische Monotherapie ansprechen [66] [68, 72]. Kombinationstherapien aus Metronidazol (topisch) oder Azelainsäure (topisch) mit systemischen Kombinationspartnern (niedrig dosiertem Doxycyclin) müssen daher in der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung der (papulopustulösen) Rosazea ist: Azelainsäure oder Doxycyclin (40 mg, oral) oder Metronidazol (topisch) oder Kombinationen aus Doxycyclin (40 mg, oral) mit Azelainsäure oder Metronidazol (topisch).	
S. 5	<u>Aussage des G-BA zur Behandlungsdauer von Ivermectin</u> „Soolantra® (10 mg Ivermectin pro g Creme) wird einmal täglich für eine Dauer von bis zu 4 Monaten angewendet. Der Behandlungszyklus kann wiederholt werden. Falls es nach 3 Monaten zu keiner Besserung kommt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.“ <u>Stellungnahme Galderma</u> Diese Auszüge aus der Fachinformation von Soolantra sind zur Kostenberechnung nicht geeignet. Die Dauer von 4 Monaten stellt keine hinreichende Näherung an die Behandlungsdauer in der klinischen Praxis dar. <u>Begründung</u>	Es wurde von einer regelhaften Dauer eines Behandlungszyklus von vier Monaten ausgegangen. Der Behandlungszyklus kann laut Fachinformation zu Ivermectin wiederholt werden; es wurde eine Wiederholung pro Jahr angenommen. Die untere Grenze der Spanne der Behandlungsdauer für Ivermectin ergibt sich aus der minimalen

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)
	Nach Fachinformation soll für die Anwendung von Ivermectin die Dauer von 4 Monaten nicht überschritten werden. Diese Dauer ist folglich als maximale Dauer (eines Therapiezyklus) zu verstehen. Sie hat keine Beziehung zu der tatsächlichen Therapiedauer in der klinischen Praxis, die auch deutlich kürzer sein kann. So galt in den durchgeführten klinischen Phase III-Zulassungsstudien mit Ivermectin 10 mg/g Creme ein im Vergleich zur Vehikelgruppe statistisch signifikanter Patientenanteil bereits ab Woche 4 als erfolgreich behandelt [73]. Die Dauer eines Therapiezyklus kann entsprechend zwischen 28 und 120 Therapietagen liegen. Vorgeschlagene Änderung Soolantra® (10 mg Ivermectin pro g Creme) wird einmal täglich für eine Dauer von bis zu 4 Monaten angewendet. Der Behandlungszyklus kann wiederholt werden. Falls es nach 3 Monaten zu keiner Besserung kommt, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Die Anwendungsdauer liegt zwischen 28 und 120 Therapietagen pro Jahr.	Therapiedauer von drei Monaten: Falls es nach drei Monaten zu keiner Besserung kommt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6	Aussage des G-BA zum Verbrauch von Ivermectin „Aufgrund fehlender Angaben zum Tagesverbrauch von Soolantra® in der Fachinformation wird ein Verbrauch von 0,5 bis 1 g Creme pro Tag angenommen². Informationen hinsichtlich des Verbrauches in der klinischen Praxis liegen nicht vor. ² Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers auf Anfrage“ Stellungnahme Galderma Diese Werte entsprechen nicht den Werten, die dem G-BA von Galderma mitgeteilt wurden [74]. Begründung Nach Fachinformation wird jeweils eine erbsengroße Menge des Arzneimittels auf die Haut der fünf Bereiche des Gesichts auftragen: Stirn, Kinn, Nase und beide Wangen [46]. Der G-BA hatte Galderma mit E-Mail vom 16. Juli 2015 [75] kontaktiert und bezüglich Punkt 4.2 der Fachinformation von Soolantra® (Dosierung und Anwendung) gefragt, wieviel Gramm Creme dieser Angabe entspricht. Galderma antwortete daraufhin	<u>Aus der Fachinformation zu Ivermectin (Soolantra®):</u> <u>„Dosierung</u> Eine Anwendung pro Tag für die Dauer von bis zu 4 Monaten. Soolantra soll während des Behandlungszyklus täglich angewendet werden. Der Behandlungszyklus kann wiederholt werden [...] <u>Art der Anwendung</u> Nur zur Anwendung auf der Haut. Jeweils eine erbsengroße Menge des Arzneimittels auf die Haut der fünf Bereiche des Gesichts auftragen: Stirn, Kinn, Nase und beide Wangen.[...]“ Auf Basis der aus der Fachinformation und den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aggregierten Informationen geht der G-BA von einem Tagesverbrauch von 0,5 bis 1 g Creme aus.

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	mit Mail vom 27.07.2015 [74]. Der Frage des G-BA, wieviel Gramm Creme dieser Menge entspricht, wurde wie folgt geantwortet: „Aus der Größenbeschreibung „erbsengroß“ kann nicht direkt auf eine exakte Menge pro Anwendung geschlossen werden, sondern die Beschreibung soll dem Patienten durch den bildhaften Vergleich die richtige Anwendung erleichtern. Zudem kommt es nach unserer Erfahrung auch stark auf die Ausprägung der Rosazea bzw. Papeln und Pusteln an, da der Patient auf nicht betroffene Bereiche in aller Regel keine Creme aufträgt bzw. auftragen möchte. In unseren Studien haben die Patienten im Mittel zwischen 0,64 – 0,75g pro Anwendung, in einem Teilabschnitt einer Studie im Mittel 0,94g pro Anwendung Soolantra® aufgetragen. Leider liegen uns keine detaillierteren Informationen bzw. Daten aus der Versorgungsrealität vor.“ Es ist also falsch, wenn der G-BA Galderma zu diesem Punkt zitiert, dass „ein Verbrauch von 0,5 bis 1 g Creme pro Tag angenommen“ würde. Diese Werte hat Galderma dem G-BA so nicht mitgeteilt. Die Zahlenangaben sollten folglich so geändert werden, dass sie auch den von Galderma mitgeteilten Werten entsprechen (0,64 – 0,75g). Vorgeschlagene Änderung	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	„Aufgrund fehlender Angaben zum Tagesverbrauch von Soolantra® in der Fachinformation wird im Mittel ein Verbrauch von 0,64g – 0,75g pro Anwendung Creme pro Tag angenommen². Informationen hinsichtlich des Verbrauches in der klinischen Praxis liegen nicht vor. ² Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers auf Anfrage“	
S. 6	Aussage des G-BA zur Behandlungsdauer von Azelainsäure „Nach der in der Fachinformation angegebenen Therapiedauer von 12 Wochen in klinischen Studien wird im klinischen Alltag ebenfalls von einer 12-wöchigen Therapiedauer ausgegangen.“ Stellungnahme Galderma Es ist nicht sachgerecht, die Dauer einer klinischen Studie mit der Anwendungsdauer in der klinischen Praxis gleichzusetzen. Nach Fachinformation ist die Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und kann prinzipiell bei bis zu 365 Therapietagen pro Jahr liegen.	Die minimale Therapiedauer von 2 Monaten ergibt sich aus der Behandlungsdauer, nach der laut Fachinformation zu Azelainsäure eine Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt. Da die Fachinformation keine genaue Angabe hinsichtlich der maximalen Behandlungsdauer enthält, wurde hierfür eine kontinuierliche Therapie (365 Tage pro Jahr) festgelegt.

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Begründung Die Dauer von klinischen Studien wird üblicherweise aus ökonomischen und statistischen Überlegungen gewählt. Von daher kann es nicht sachgerecht sein, aus der Dauer einer Studie auf die Behandlungsdauer in der Versorgungsrealität zu schließen, sie gleichzusetzen schon gar nicht. Die Wahl der Dauer einer einzelnen Studie ist zudem willkürlich – genauso gut hätte die Dauer einer anderen Studie gewählt werden können. So wurde beispielsweise der Einsatz von Azelainsäure 15% Gel als Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht, welche sich an eine 4- bis 12-wöchige initiale Kombinationstherapie mit systemischen Doxycyclinen anschloss [76]. Darüber hinaus empfiehlt die aktuelle nationale Rosazea-Leitlinie, erzielte Therapieerfolge mittels topischer Erhaltungstherapie über längere Zeit zu erhalten [66]. Das Vorgehen des G-BA ist auch in Hinblick auf andere Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht nachvollziehbar. Eine Beschreibung des üblichen Vorgehens findet sich beispielsweise in den Tragenden Gründen zu den Nutzenbewertungsbeschlüssen von Macitentan [77]1: „Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr	

¹ Dieser Textabschnitt findet sich in insgesamt 46 Nutzenbewertungsbeschlüssen (Stand 18.09.2015). Es handelt sich offensichtlich um das regelhaft angewandte und anerkannte Verfahren zur Bestimmung der Therapiedauer.

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	<i>angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.“. Eben das hat der G-BA in der vorliegenden Bewertung von Ivermectin nicht getan. Es ist nicht ersichtlich, warum hier eine Konstellation vorliegen soll, die das Abweichen von dem üblichen Vorgehen erforderlich macht. Das Heranziehen von Studiendauern wäre darüber hinaus inkonsistent zu dem Vorgehen zur Bestimmung der Therapiedauer von 40mg Doxycyclin.</i> In der Fachinformation von Skinoren® Gel ist keine maximale Therapiedauer enthalten. Hätten Gründe für eine Begrenzung der Anwendungsdauer vorgelegen, so wären diese mit Sicherheit in die Fachinformation aufgenommen worden. Es ist auch kein Hinweis auf die tatsächliche Anwendungsdauer in der Praxis enthalten. Vielmehr kann die Behandlungsdauer individuell unterschiedlich sein und wird auch durch den Schweregrad der Hauterkrankung bestimmt [78]. Die Therapiedauer von Azelainsäure kann daher prinzipiell bei bis zu 365 Therapietagen pro Jahr liegen. Vorgeschlagene Änderung Die Therapiedauer ist patientenindividuell unterschiedlich.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6-7	Aussage des G-BA zur Behandlungsdauer von Doxycyclin (40 mg) „Die Behandlungsdauer liegt zunächst bei 6 Wochen. Bei ausbleibender Wirkung ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung ist nach erneuter Beurteilung eine Fortführung der Therapie zu erwägen. In klinischen Studien wurden Patienten über 16 Wochen behandelt. Demnach ist für einzelne Patienten auch eine Therapie über 16 Wochen möglich. Da die Standardtherapie jedoch 6 Wochen beträgt, wird die Therapiedauer über 16 Wochen nicht berücksichtigt.“ Stellungnahme Galderma Das Vorgehen des G-BA ist nicht nachvollziehbar und auch nicht sachgerecht. Die Behandlungsdauer kann prinzipiell bei bis zu 365 Therapietagen pro Jahr liegen. Begründung Es ist nicht so, dass die Standardtherapiedauer 6 Wochen beträgt. Hier gibt der G-BA die Fachinformation [57] falsch wieder. Das Wort „Standardtherapiedauer“ oder eine vergleichbare Formulierung findet sich an keiner Stelle der Fachinformation. Die Angabe „6	Die Spanne der Behandlungsdauer für Doxycyclin ergibt sich aus der minimalen Therapiedauer von 6 Wochen, nach der eine Beurteilung des Ansprechens erfolgt, und der maximalen Therapiedauer von 32 Wochen, die sich aus der Therapiedauer von 16 Wochen in der in der Fachinformation zu Orayzea® aufgeführten klinischen Studie und der möglichen Wiederholung einer Behandlung mit Doxycyclin ergibt, da nach Beendigung einer Therapie potenziell neue Läsionen auftreten können, die einer erneuten Behandlung bedürfen. Von einer kontinuierlichen Therapie (365 Tage pro Jahr) wurde aufgrund des Nebenwirkungsprofils von systemisch appliziertem Doxycyclin abgesehen.

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Wochen“ findet sich lediglich in dem Hinweis, dass Patienten nach dieser Zeit einer Beurteilung unterzogen werden sollen und bei ausbleibender Wirkung eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen ist. Demnach werden Patienten, die auf die Therapie ansprechen länger als 6 Wochen behandelt. Die genannte Dauer kann damit keine sachgerechte Näherung der Therapiedauer in der klinischen Praxis darstellen. Es ist auch nicht nachvollziehbar, warum die Behandlungsdauer „zunächst bei 6 Wochen“ liegen soll. Tatsächlich enthält die Fachinformation weder Hinweise auf eine mittlere Therapiedauer noch auf eine Begrenzung der Dauer. Da das Ansprechen nach 6 Wochen zu beurteilen ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten mindestens 6 Wochen, in der Regel aber länger behandelt werden. So wurden im Rahmen der klinischen Phase III-Zulassungsstudien die Patienten über 16 Wochen behandelt [79]. Somit kann bei Therapieansprechen die Anwendungsdauer prinzipiell bei bis zu 365 Therapietagen pro Jahr liegen. Vorgeschlagene Änderung	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Die Patienten sollten nach 6 Wochen einer erneuten Beurteilung unterzogen werden. Bei ausbleibender Wirkung ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Die Fachinformation enthält keine Informationen zur Behandlungsdauer in der klinischen Praxis. Die Anwendungsdauer kann prinzipiell bei bis zu 365 Therapietagen pro Jahr liegen.	
S. 7	Aussage des G-BA zur Behandlungsdauer von Metronidazol „Metronidazol (MetroGalen®) Das Gel wird zweimal täglich als dünner Film auf die betroffene Gesichtshaut aufgetragen. Die Dauer der Anwendung beträgt 4 Wochen. Falls notwendig, kann die Behandlung für weitere 4 Wochen fortgesetzt werden. Die empfohlene Anwendungsdauer sollte nicht überschritten werden. Falls erforderlich könnte die Therapie wiederholt werden, jedoch sollte ein Abstand von 6 Wochen eingehalten werden. Eine unnötige und eine längere Anwendung von MetroGalen® Gel als vorgesehen ist zu vermeiden. Bei keiner klaren klinischen Besserung sollte die Therapie beendet werden.“	Die Festlegung der Spanne für die Behandlungsdauer erfolgte anhand der minimalen und maximalen Therapiedauer aus der Fachinformation des Präparats MetroGalen®. Die in den Fachinformationen der weiteren verfügbaren Metronidazol-Präparate (Metrogel®, Metrocreme®, Metro lotion®, Rosiced®) aufgeführten Behandlungsdauern sind hiermit umfasst.

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Stellungnahme Galderma Es sind aktuell insgesamt fünf Metronidazol-Produkte zur Behandlung der papulopustulösen Rosazea erhältlich (Stand Lauertaxe zum 15.09.2015). Die Therapieschemata dieser Produkte unterscheiden sich deutlich. Der G-BA bezieht sich in seiner Darstellung lediglich auf die Variante des Produktes MetroGalen®. Dieses Vorgehen ist weder nachvollziehbar und noch sachgerecht. Es wäre nötig, alle Therapievarianten zu berücksichtigen. Begründung Die Angaben der Fachinformationen unterscheiden sich im Abschnitt „Art der Anwendung“ erheblich. Beispielsweise findet sich in der Fachinformation zu Metrocreme® [80] der folgende Text: <i>„Die durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. [...] Wenn jedoch ein eindeutiger Nutzen erkennbar ist, kann vom verordnenden Arzt je nach Schweregrad der Erkrankung eine Fortsetzung der Therapie für weitere 3 bis 4 Monate in Erwägung gezogen werden. In klinischen Studien wurde eine topische Therapie mit Metronidazol bei Rosazea bis zu 2 Jahre lang fortgeführt.“</i> Demnach liegt die Therapiedauer für Metrocreme® im Mittel bei 12 Wochen, maximal bei 7 Monaten, eventuell aber auch bei bis zu 2 Jahren.	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Nach der Fachinformation wird das Produkt Rosiced® „üblicherweise über einen Zeitraum von 6 – 12 Wochen“ behandelt (Abschnitt 4.2 FI Rosiced® [81]). Die Fachinformation enthält keine Begrenzung der Behandlungsdauer. Die Therapiedauer kann damit grundsätzlich bis zu 365 Tage pro Jahr betragen. Der pharmazeutische Unternehmer hat nach § 9 Abs. 7 S. 2 Verfo 5. Kapitel in seinem Dossier zur Nutzenbewertung die Kosten für <u>alle</u> Vergleichstherapien darzustellen. Wenn also durch die Verfahrensordnung bereits eine vollumfängliche Kostendarstellung gefordert ist, ist es daher nicht sachgerecht, eine einzelne Fachinformation stellvertretend auszuwählen. Der G-BA gibt keinen Grund an, warum er aus den insgesamt fünf unterschiedlichen Fachinformationen nur diejenige von MetroGalen® auswählt. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar und erscheint willkürlich. Die unterschiedlichen Therapieschemata von Metronidazol sollten alle berücksichtigt werden. Im Übrigen wäre für den Wirkstoff Metronidazol eine ausschließliche Beschränkung auf die Angaben der Fachinformation von MetroGalen® nicht konsistent mit dem üblichen Vorgehen in anderen Nutzenbewertungsverfahren, beispielsweise der Wirkstoffe - Colestilan - Sucroferic Oxyhydroxide	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	- Daclatasvir - Dasabuvir - Ledipasvir/Sofosbuvir - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir - Simeprevir und - Sofosbuvir. So steht in den Tragenden Gründen der Wirkstoffe Colestilan und Sucroferric Oxyhydroxide: <i>„Der Berechnung der Therapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie mit „kalziumhaltigen Phosphatbindern“ wurden für den Wirkstoff Kalziumkarbonat die Fachinformationen für CC Nefro® und Dreisacarb® zugrunde gelegt, für den Wirkstoff Kalziumazetat die Fachinformationen für Calcet®, Calciumazetat KyraMed und Calciumazetat-Nefro®[...]</i> <i>Der Dosisbereich von Kalziumazetat wird von 2,85 g (Calcet® 475 mg) bis 7,6 g (Calciumazetat-Nefro® 950 mg) täglich angegeben. Diese Dosisspanne wird der Kostenberechnung der Therapiekosten von Kalziumazetat zugrunde gelegt.“</i> (s. Seite 12 und 13 der Tragenden Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Colestilan	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	vom 20. Februar 2014 [82] und Seite 11 der Tragenden Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide vom 19. März 2015 [83]) In diesen beiden Verfahren hat der G-BA die unterschiedlichen Angaben der Fachinformationen von mindestens zwei Produkten mit dem Wirkstoff Kalziumazetat für die Kostenberechnung berücksichtigt. In den Nutzenbewertungsverfahren für die Wirkstoffe Daclatasvir, Dasabuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Simeprevir und Sofosbuvir werden ebenfalls die unterschiedlichen Angaben in den Fachinformationen des Wirkstoff-Kombinationspartners Ribavirin berücksichtigt, nämlich die der Produkte Copegus®, Rebetol® sowie Ribavirin-ratiopharm. So heißt es in den jeweiligen Tragenden Gründen dieser Wirkstoffe: <i>„Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körpergewicht [...] dosiert werden, wird ein Standardpatient [...] zugrunde gelegt. Für Ribavirin wird eine Dosierung von 1000 mg pro Tag gewählt. In der Fachinformation zu Copegus® [...] wird eine Dosierungsempfehlung von 1000 mg pro Tag für Personen < 75 kg angegeben. In den Fachinformationen von Rebetol® (Stand April 2014) oder Ribavirin-ratiopharm [...] wird eine Dosierung von 1000 mg pro Tag für Patienten mit einem Gewicht von 65 bis 80 kg</i>	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	<i>empfohlen. Eine Dosierung von 1000 mg pro Tag als Berechnungsgrundlage [...] wird als adäquat angesehen.“ (s. beispielsweise Seite 22 und 23 der Tragenden Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Sofosbuvir vom 17. Juli 2014 [84] oder Seite 19 und 20 der Tragenden Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Daclatasvir vom 19. Februar 2015 [85])</i> Es ist nicht nachvollziehbar, warum der G-BA im vorliegenden Fall von seinem üblichen Vorgehen abweicht und für den Wirkstoff Metronidazol nur die Angaben der Fachinformation von MetroGalen® berücksichtigt. Auch aus Konsistenzgründen müssten hier die Angaben aller Metronidazol-Produkte berücksichtigt werden. Die durch den G-BA ausgewählte Fachinformation von MetroGalen® kann schon deshalb nicht die klinische Praxis widerspiegeln, da nur etwa 1,6% der Verordnungen von Metronidazol auf dieses Produkt entfallen. Die anderen 98,4% der Verordnungen entfallen auf Produkte, die deutlich abweichende Angaben zur Therapiedauer enthalten. Die Fachinformation von MetroGalen® wird zudem nur selektiv wiedergegeben. So findet sich darin auch der folgende Hinweis: „Die durchschnittliche Behandlungsdauer unterscheidet sich von Land zu Land. Sie beträgt in der Regel 3 bis 4 Monate.“ [86]. Dieser für die ökonomische Betrachtung wichtige Hinweis fehlt in dem zitierten	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Text und steht im Widerspruch zu der von dem G-BA angesetzten Therapiedauer. Darüber hinaus wird eine Erhaltungstherapie mit Metronidazol per Leitlinie empfohlen [66]. So wurde in einer klinischen Studie die Rezidivprophylaxe unter topischem Metronidazol über einen Zeitraum von 6 Monaten im Anschluss an eine 4-monatige Initialtherapie gezeigt [87]. Vorgeschlagene Änderung Die Darstellung sollte so geändert werden, dass auch die Angaben der anderen Fachinformationen berücksichtigt werden. Die angegebene Behandlungsdauer sollte entsprechend „4 Wochen bis 365 Tage“ betragen.	
S. 10 und 11	Darstellung der N3-Packung für Azelainsäure durch den G-BA In der Darstellung der Arzneimittelkosten wird für den Wirkstoff Azelainsäure die N3-Packung (2x50 mg) mit den entsprechenden Kosten dargestellt. <u>Stellungnahme Galderma</u>	Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2015). Zur Berechnung der Therapiekosten werden grundsätzlich die wirtschaftlichsten Optionen herangezogen.

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)
	Die Auswahl dieser Packungsgröße ist für die Kostendarstellung nicht nachvollziehbar, da sie im realen Versorgungskontext praktisch keine Rolle spielt. Es wäre sachgerechter, die verordnungstärkste Packungsgröße und deren Kosten darzustellen. <u>Begründung</u> Werden die Verordnungen der letzten 12 Monate bis März 2015 aller drei Packungen des Produktes Skinoren® 15% Gel betrachtet, so entfällt auf die N3-Packung lediglich 1,4% der Verordnungen. Die verordnungstärkste Packung des Produktes Skinoren® 15% Gel stellt die N1-Packung mit 30 g dar, auf die 74% der Verordnungen entfallen. Um der Verordnungsrealität Rechnung zu tragen, hätte der G-BA folglich die verordnungstärkste Packung aufführen müssen. Das Ansetzen der Kosten der N3-Packung ist darüber hinaus auch aus praktischen Erwägungen heraus unrealistisch. Die Annahme des G-BA setzt voraus, dass der Arzt schon vor Therapiebeginn die genaue Therapiedauer kennt und dem Patienten die entsprechende Menge Wirkstoff auf einmal verordnet. In der Praxis dürfte der Arzt die Therapie eher mit einer N1-Packung beginnen und alle weiteren Verordnungen vom Ansprechen des Patienten abhängig machen.	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)						
	<u>Vorgeschlagene Änderungen</u> Es sollten die Arzneimittelkosten der N1-Packung Skinoren® 15% Gel dargestellt werden.							
S. 12	Darstellung der Jahrestherapiekosten durch den G-BA <u>Stellungnahme Galderma und Begründung</u> Die Kostendarstellung ist entsprechend der vorgebrachten Änderungsvorschläge bezüglich des Verbrauchs und der Behandlungsdauer für Ivermectin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzupassen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Jahrestherapiekosten: <table><tr><td>Bezeichnung der Therapie</td><td>Jahrestherapiekosten pro Patient</td></tr><tr><td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin</td></tr><tr><td>Ivermectin</td><td>34,29 € - 102,87 €</td></tr></table>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin		Ivermectin	34,29 € - 102,87 €	<u>Therapiekosten</u> Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2015). <u>Verbrauch</u> Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe an Gramm Creme bzw. Gel und Anzahl an Hartkapseln ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient							
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin								
Ivermectin	34,29 € - 102,87 €							

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium 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)														
	<table><tr><th colspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie - Monotherapie</th></tr><tr><td>Azelainsäure</td><td>patientenindividuell unterschiedlich</td></tr><tr><td>Doxycyclin 40 mg</td><td>302,23 €</td></tr><tr><td>Metronidazol</td><td>33,32 € - 322,95 €</td></tr><tr><th colspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie - Kombinationstherapie</th></tr><tr><td>Azelainsäure + Doxycyclin 40 mg</td><td>patientenindividuell unterschiedlich</td></tr><tr><td>Metronidazol + Doxycyclin 40 mg</td><td>335,55 € - 625,18 €</td></tr></table>	Zweckmäßige Vergleichstherapie - Monotherapie		Azelainsäure	patientenindividuell unterschiedlich	Doxycyclin 40 mg	302,23 €	Metronidazol	33,32 € - 322,95 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie - Kombinationstherapie		Azelainsäure + Doxycyclin 40 mg	patientenindividuell unterschiedlich	Metronidazol + Doxycyclin 40 mg	335,55 € - 625,18 €	<u>Kosten der Arzneimittel:</u> Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. <u>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:</u> keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Monotherapie																
Azelainsäure	patientenindividuell unterschiedlich															
Doxycyclin 40 mg	302,23 €															
Metronidazol	33,32 € - 322,95 €															
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Kombinationstherapie																
Azelainsäure + Doxycyclin 40 mg	patientenindividuell unterschiedlich															
Metronidazol + Doxycyclin 40 mg	335,55 € - 625,18 €															

Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010): Verordnungsentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit: Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V [Zugriff: 20.09.2015]. URL: http://www.dkgev.de/media/file/8769.RS432-10_Anlage-Abschluss_GesetzgebungsverfNutzenRVO.pdf.
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (2015): Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, Extrait - Liste des documents de référence, MECTIZAN 6 mg, comprimé (ivermectine). [Zugriff: 15.09.2015]. URL: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=66481118>.
3. Schulz-Key A, Heuschkel, Wolf, Awissi, (1990): Unterschiedliche Wirkung von Mectizan® auf Mikrofilarien von Onchocerca volvulus und Mansonella perstans in Patienten. Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie; 12:179-84.
4. MSD SHARP & DOHME GMBH (2012): MECTIZAN SPENDENPROGRAMM - EIN VERSPRECHEN IM KAMPF GEGEN VERNACHLÄSSIGTE TROPENKRANKHEITEN. [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <https://www.vfa.de/download/mectizan-spendenprogramm.pdf>.
5. MSD SHARP & DOHME GMBH (2015): Mectizan Donation Program. [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.msd.de/verantwortung/engagement-weltweit/mectizan-donation-program/>.
6. MSD FRANCE (2012): RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT: STROMECTOL 3 mg, comprimé [Zugriff: 20.09.2015]. URL: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214575.htm>.
7. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (2001): AVIS DE LA COMMISSION 24 janvier 2001: STROMECTOL 3 mg, comprimés B/4 – B/20. [Zugriff: 20.09.2015]. URL: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010365.pdf>.
8. Merck Sharp & Dohme BV (2003): SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN: Stromectol 3 mg tabletten. [Zugriff: 20.09.2015]. URL: <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h28341.pdf>.
9. Pharma Import-Export Großhandel Dr. Bernd Miller KG (2015): Betreff: Re: WG: Stromectol Rezepte
10. Pharma Import-Export Großhandel Dr. Bernd Miller KG (2015): Betreff: Re-2: WG: Stromectol Rezepte.
11. Internationale Ludwigs-Arzneimittel GmbH & Co. KG (2015): Betreff: Re-2: Fw: Daten zu Stromectol.
12. Juers Pharma ImportExport GmbH (2015): Betreff: AW: Daten zu Stromectol.
13. Helios Kliniken GmbH (2015): Betreff: AW: Frage zu Arzneiverbrauch
14. Wolff (1998): Ivermectin als orale Einmalbehandlung der Skabies - Das Ende der Lokalthherapie? [Zugriff: 20.09.2015]. URL:

https://www.aerzteblatt.de/pdf/95/36/a2095_7.pdf?ts=28.07.2004+08%3A46%3A58

15. Fox LM (2006): Ivermectin: uses and impact 20 years on. Current opinion in infectious diseases; 19(6):588-93.
16. Ottesen EA, Campbell WC (1994): Ivermectin in human medicine. The Journal of antimicrobial chemotherapy; 34(2):195-203.
17. Meinking TL, Taplin D, Hermida JL, Pardo R, Kerdel FA (1995): The treatment of scabies with ivermectin. The New England journal of medicine; 333(1):26-30.
18. Folster-Holst R, Rufli T, Christophers E (2000): [Treatment of scabies with special consideration of the approach in infancy, pregnancy and while nursing]. (Die Skabiestherapie unter besonderer Berücksichtigung des frühen Kindesalters, der Schwangerschaft und Stillzeit.).Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete; 51(1):7-13.
19. Haas N, Stuttgen G (1987): [Facial involvement in scabies in infancy]. (Gesichtsbefall bei der Skabies des Säuglings.).Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete; 38(10):622-3.
20. Quadripur; Schauder (1997): Orale Therapie einer lindanresistenten Skabies crutosa mit Ivermectin. Z Hautkr 72:121-6.
21. Roos TC LW, Roos S, Quadripur SA, Merk HF, (1999): Aktuelles zur Therapie der Epizoonosen. Z Hautkr 74:716-30.
22. Tzenow I, Wehmeier M, Melnik B (1997): [Oral treatment of scabies with ivermectin]. (Orale Behandlung der Scabies mit Ivermectin.).Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete; 48(1):2-4.
23. Heukelbach J, Feldmeier H (2006): Scabies. Lancet (London, England); 367(9524):1767-74.
24. Pellizzer G BP, Benedetto P, De Lalla F, (1996): Ivermectin treatment of AIDS-related, crusted scabies. Eur J Dermatol 6:396.
25. arznei-telegramm (2005): BEHANDLUNG DER KRÄTZE. [Zugriff: 20.09.2015]. URL: http://www.arznei-telegramm.de/html/2005_09/0509078_01.html.
26. Campbell WC (2012): History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. Current pharmaceutical biotechnology; 13(6):853-65.
27. DocCheck Flexikon (2015): Ivermectin. [Zugriff: 26.05.2015]. URL: <http://flexikon.doccheck.com/de/index.php?title=Ivermectin&print=1>.
28. Longo et al. (2012): Harrisons Innere Medizin. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
29. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2009): Arzneiverordnungen, Empfehlungen zur rationalen Pharmakotherapie. Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH.
30. Pschyrembel Redaktion. Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch. Berlin/Boston: Verlag Walter de Gruyter; 2013.

31. World Health Organization (WHO) (2013): WHO Model List of Essential Medicines, 18th list (April 2013) (Final Amendments - October 2013). [Zugriff: 20.09.2015]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1.
32. Cord Sunderkötter, Esther von Stebut, Helmut Schöfer, Martin Mempel, Dieter Reinel, Gerd Wolf, et al. (2013): S1 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der kutanen Larva migrans (Creeping disease), ICD 10: B76.9, AWMF-Registernummer: 013/087. [Zugriff: 22.09.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-087l_S1_Diagnostik_Therapie_kutane_Larva_migrans_2013-11.pdf.
33. Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) - Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie (ADI) (2006): Skabies. [Zugriff: 22.09.2015]. URL: http://www.derma.de/fileadmin/derma/pdfs/LL_Skabies_2006_07_17.pdf.
34. Albrecht (2001): Ivermectin. In: Plewig D: Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 434-36.
35. Robert Koch-Institut (RKI) (1998): Zur Bekämpfung eines Scabies-Ausbruches in einem Altenheim. Epidemiologisches Bulletin; 35/98:249-51.
36. Robert Koch-Institut (RKI) (2009): Krätzmilbenbefall (Skabies), RKI-Ratgeber für Ärzte. [Zugriff: 20.09.2015]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Skabies.html.
37. Deutsches Rotes Kreuz (DRK) Kreisverband Fallingbostal e.V. (2013): Krätze - Mitteilung Mitarbeiter. [Zugriff: 21.09.2015]. URL: http://drkwals.drkcms.de/fileadmin/user_upload/Arbeitsschutz/pdf/3Fachtagung/kraetze_mitteilung_mitarbeiter2.pdf.
38. 88. Konferenz der Ministerinnen und Minister Senatorinnen und Senatoren für Gesundheit der Länder am 24. und 25. Juni 2015 in Bad Dürkheim (2015): Ergebnisschrift [Zugriff: 22.09.2015]. URL: https://www.gmkonline.de/documents/Ergbnisschrift_extern.pdf.
39. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL Bayern) (2014): Merkblatt zum Umgang mit Krätze (Skabies) in Gemeinschaftsunterkünften für Erwachsene (Asylbewerber, Spätaussiedler, Flüchtlinge, Obdachlose) [Zugriff: 21.09.2015]. URL: http://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/hygiene/doc/merkblatt_kraetze_gemeinschaftsunterkuenfte.pdf.
40. Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern (LAGuS) (2012): Merkblatt Skabies (Krätze). [Zugriff: 20.09.2015]. URL: http://service.mvnet.de/php/download.php?datei_id=72323.
41. Niedersächsisches Landesgesundheitsamtes (NLGA) (2013): Scabies in Alten- und Pflegeeinrichtungen, Fragen - Antworten - Arbeitshilfen. [Zugriff: 20.09.2015]. URL: http://www.nlga.niedersachsen.de/portal/live.php?navigation_id=29741&article_id=102482&psmand=20.
42. Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung nach § 79 Absatz 5 des Arzneimittelgesetzes (AMG), vom 2. September 2015. Bundesanzeiger, herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz; 2015.

43. Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ) (2015): KRÄTZE-AUSBRUCH IN ERSTAUFNAHMEINRICHTUNG, Importgenehmigung für Skabies-Arznei. [Zugriff: 18.09.2015]. URL: <http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/wirtschaft/news/2015/09/04/importgenehmigung-fuer-skabies-arznei/16639.html>.
44. Rehmann WA (2014): Arzneimittelgesetz (AMG) Kommentar, 4. Auflage. §48 Verschreibungspflicht, Rn. 1-15.
45. Pabel HJ (2009): Die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln nach dem Änderungsgesetz 2009. Pharma Recht; 31(10):499, 504.
46. Galderma Laboratorium GmbH (2015): Ivermectin (Soolantra® 10 mg/g Creme); Fachinformation. Stand: April 2015 [Zugriff: 21.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Sintetica GmbH (2013): Chloroprocainhydrochlorid (®Ampres 10 mg/ml Injektionslösung); Fachinformation. Stand: Mai 2014 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. VENTER PHARMA S.L Gaxilose (LacTEST® 450 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen); Fachinformation. Stand: [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. (2013): Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse® 30 mg/50 mg/70 mg Hartkapseln); Fachinformation. Stand: Januar 2015 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Daiichi Sankyo Europe GmbH (2010): Olmesartanmedoxomil/Amlodipin/Hydrochlorothiazid (SEVIKAR HCT® Filmtabletten); Fachinformation. Stand: Oktober 2014 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. Boehringer Ingelheim International GmbH (2013): Olodaterol (Striverdi® Respimat®); Fachinformation. Stand: November 2013 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. Santen Oy (2014): 15 Mikrogramm Tafluprost und 5 mg Timolol (Taptiqom® 15 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis); Fachinformation. Stand: Dezember 2014 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Boehringer Ingelheim International GmbH (2015): (Spiolto® Respimat® 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub, Lösung zur Inhalation); Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. Galderma Laboratorium GmbH (2015): Betreff: Nutzenbewertung Epiduo forte®.
55. Galderma Laboratorium GmbH (2008): Adapalen/Benzoylperoxid (Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel); Fachinformation. Stand: Mai 2015 [Zugriff: 21.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Anfrage zur Dossierpflicht: 2015-B-110, Wirkstoffkombination: Adapalen/Benzoylperoxid (Handelsname: Epiduo forte®).
57. Galderma Laboratorium GmbH (2009): Doxycylin (Oraycea® 40 mg Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung); Fachinformation. Stand: Februar 2012 [Zugriff: 14.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

58. Dermapharm AG (1990): Doxycyclin (Doxyderma® 100 mg Tablette); Fachinformation. Stand: Januar 2014 [Zugriff: 14.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
59. Galderma International (2014): Brimonidin (Mirvaso® 3 mg/g Gel); Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 21.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
60. Dermapharm AG (1992): Doxycyclin (Doxyderma® 50 mg Tablette); Fachinformation. Stand: Januar 2014 [Zugriff: 14.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
61. AbZ-Pharma GmbH (1996): Doxycyclin (Doxy-CT® 100/200 mg Tabletten); Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 14.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
62. AbZ-Pharma GmbH (1996): Doxycyclin (Doxycyclin AbZ® 100/200 mg Tablette); Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 14.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
63. Weinberg JM (2005): The anti-inflammatory effects of tetracyclines. *Cutis*; 75(4 Suppl):6-11.
64. Fowler JF (2007): Anti-inflammatory dose doxycycline for the treatment of rosacea. *Expert Review of Dermatology*; 2(5):523-31.
65. Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P (2008): Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *Journal of drugs in dermatology : JDD*; 7(6):573-6.
66. Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) (2013): Rosazea, AWMF-Register Nr. 013/065, Klasse: S1. [Zugriff: 21.09.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-065l_S1_Rosazea_2014-04.pdf.
67. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L (2015): Interventions for rosacea. *The Cochrane database of systematic reviews*; 4:Cd003262.
68. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Tangheiti E, Eichenfield LF, et al. (2014): Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 3: a status report on systemic therapies. *Cutis*; 93(1):18-28.
69. Layton AM, Cunliffe WJ (1993): Phototoxic eruptions due to doxycycline--a dose-related phenomenon. *Clinical and experimental dermatology*; 18(5):425-7.
70. Bjellerup M, Ljunggren B (1994): Differences in phototoxic potency should be considered when tetracyclines are prescribed during summer-time. A study on doxycycline and lymecycline in human volunteers, using an objective method for recording erythema. *The British journal of dermatology*; 130(3):356-60.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2015-06-01-D-170 Ivermectin, Stand: August 2015 [Zugriff: 18.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-172/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_Ivermectin.pdf.

72. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Tangheiti E, Eichenfield L, et al. (2013): Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 2: a status report on topical agents. *Cutis*; 92(6):277-84.
73. Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, Jackson JM, Tan J, Draelos Z, et al. (2014): Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *Journal of drugs in dermatology : JDD*; 13(11):1380-6.
74. Galderma Laboratorium GmbH (2015): Betreff: Soolantra (Ivermectin) - Ihre Anfrage.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Betreff: Verbrauch Soolantra (Wirkstoff Ivermectin).
76. Thiboutot DM, Fleischer AB, Del Rosso JQ, Rich P (2009): A multicenter study of topical azelaic acid 15% gel in combination with oral doxycycline as initial therapy and azelaic acid 15% gel as maintenance monotherapy. *Journal of drugs in dermatology : JDD*; 8(7):639-48.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum 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 – Macitentan, vom 17. Juli 2014. [Zugriff: 15.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2888/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_TrG.pdf.
78. Jenapharm GmbH & Co. KG (2003): Azelainsäure (Skinoren® 15% Gel); Fachinformation. Stand: Mai 2014 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
79. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, Rendon M, Rich P, Torok H, et al. (2007): Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 56(5):791-802.
80. Galderma Laboratorium GmbH (2003): Metronidazol (Metrocreme® 0,75%); Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 15.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
81. Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH (2004): Metronidazol (Rosiced® 7,5 mg/g Creme); Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 18.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum 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 – Colestilan, vom 20. Februar 2014. [Zugriff: 15.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2692/2014-02-20_AM-RL-XII_Colestilan_Aenderungsbeschluss_TrG.pdf.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum 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 – Sucroferric Oxyhydroxid, vom 19. März 2015. [Zugriff: 15.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3158/2015-03-19_AM-RL-XII_Sucroferric_2014-10-01-D-136_TrG.pdf.

84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum 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 – Sofosbuvir, vom 17. Juli 2014. [Zugriff: 15.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum 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 – Daclatasvir, vom 19. Februar 2015. [Zugriff: 15.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3120/2015-02-19_AM-RL-XII_Daclatasvir_2014-09-01-D-129_TrG.pdf.
86. GALENpharma GmbH (2006): Metronidazol (MetroGalen® 7,5 mg/g Gel); Fachinformation. Stand: Juli 2014 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
87. Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, Millikan LE, Odom RB, Parker F, et al. (1998): Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. Archives of dermatology; 134(6):679-83.

5.2 Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Matthias Augustin

Datum	22. September 2015
Stellungnahme zu	Ivermectin (Soolantra®)
Stellungnahme von	Prof Dr. Matthias Augustin Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP) mit Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm); beauftragtes Zentrum der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In Deutschland ist Rosazea mit einer Prävalenz von ca. 2,5% in der werktätigen Bevölkerung (Augustin 2011 [1]; Schäfer 2008 [2]) eine vergleichsweise häufige Erkrankung. Sie weist im Gegensatz zu Neurodermitis und Psoriasis eine im Durchschnitt geringere Krankheitslast für die Patienten auf, wobei ca. 28% der Patienten relevante Einbußen ihrer Lebensqualität zeigten (Beikert 2013 [3]). In schweren Formen kann Rosazea sogar mit erheblicher psychosozialer Belastung und Verminderung der Lebensqualität einhergehen. Im Vergleich zu Psoriasis und Neurodermitis wiesen Patienten mit Rosazea allerdings deutschlandweit auch einen deutlich höheren Anteil an Personen auf (23,6% vs. 17,1%/16,3%), die unter den zurückliegenden Therapien keinerlei Nutzen hatten (Langenbruch 2011 [4]). Inzwischen ist mit Ivermectin ein zusätzlicher Wirkstoff in die Versorgung der Rosazea gelangt, der bereits in den letzten Jahren von Dermatologen erfolgreich eingesetzt wurde, dies insbesondere bei Rosacea papulopustulosa. Zusammengefasst besteht somit in Deutschland ein bislang nicht hinreichend gedeckter Bedarf nach therapeutischer Versorgung der Patienten mit höhergradigen Formen der Rosazea. Die Verfügbarkeit von Ivermectin/Soolantra® als wichtige therapeutische Option der Rosazea-Therapie in Deutschland ist daher zu begrüßen.	Die allgemeinen Ausführungen zum Krankheitsbild werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbe-merkung	Ivermectin wird bereits seit vielen Jahren in der Dermatotherapie eingesetzt (vgl. z.B. [5]). Es handelt sich somit um einen bekannten, nicht neuen Wirkstoff, vgl. § 2 Abs. 1 S.1 AMNutzenV. Insofern überrascht die Vornahme einer Nutzenprüfung im vorliegenden Verfahren.	
S. 2, Z. 22 Auch S. 6 unten und S. 7 oben	Zur Festlegung der ZVT: Hier überrascht die Nennung von Doxycyclin (oral), das nach den Fachinformationen keine Zulassung bei üblicher papulo-pustulöser Rosazea hat, sondern nur bei „infizierten schweren Formen“ angezeigt ist. Letztere sind aber nicht das Indikationsfeld von Ivermectin/Soolantra. Es wird daher empfohlen, auf Doxycyclin als ZVT zu verzichten.	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung der (papulopustulösen) Rosazea ist: Azelaäure oder Doxycyclin (oral) oder Metronidazol (topisch). <u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

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

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u> zu 1. Für die Therapie der (papulopustulösen) Rosazea stehen verschiedene zugelassene Arzneimittel zur Verfügung: topisch: Azelainsäure, Metronidazol systemisch: Tetracycline (Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin), Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin), Clindamycin, Metronidazol, Ichthyol-Natrium Von dem Anwendungsgebiet Rosacea sind sowohl leichtere als auch schwere Formen der Rosacea umfasst. Für einige der im Anwendungsgebiet Rosazea zugelassenen Wirkstoffe besteht eine Zulassung nur für schwere Formen der Rosazea

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		bzw. Infektionen der Haut. Aus diesem Grund kommen für das vorliegende Anwendungsgebiet „papulopustulöse Rosazea“ die Tetracycline (ausgenommen Doxycyclin 40 mg) sowie die genannten Makrolide, Clindamycin und Metronidazol systemisch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. zu 2. Eine ausschließlich nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. zu 3. Im betreffenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor. zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für Azelainsäure, Doxycyclin 40 mg (oral) und Metronidazol liegen direkt vergleichende Studien mit ausreichender Evidenz vor. Darüber hinaus besitzt Metronidazol einen

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		hohen Stellenwert in der Versorgung von Patienten im Anwendungsgebiet der papulopustulösen Rosazea. Deshalb werden alle drei Wirkstoffe als gleichermaßen zweckmäßig erachtet.
S. 7, Mitte	Auswahl von MetroGalen® als einziges topisches Metronidazol-Präparat als ZVT Die Auswahl sollte die weiteren topischen Präparate mit Metronidazol einfassen.	Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2015). Die Festlegung der Spanne für die Behandlungsdauer erfolgte anhand der minimalen und maximalen Therapiedauer aus der Fachinformation des Präparats MetroGalen®. Die in den Fachinformationen der weiteren verfügbaren Metronidazol-Präparate (Metrogel®, Metrocreme®, Metro lotion®, Rosiced®) aufgeführten Behandlungsdauern sind hiermit umfasst.
S. 7, Mitte	Zitat: „Die Dauer der Anwendung beträgt 4 Wochen. Falls notwendig, kann die Behandlung für weitere 4 Wochen fortgesetzt werden.“	Siehe vorhergehender Abschnitt.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Anwendung von nur 4 Wochen ist unrealistisch. Die topische Therapie mit Metronidazol-haltigen Präparaten dauert regelhaft mind. 10-12 Wochen.	
S. 9, Tabelle Und S. 10	Siehe Kommentar zuvor: Die angesetzten 28-56 Behandlungstage reichen in den seltensten Fällen für einen effektiven Behandlungszyklus aus und unterschätzen somit die wahren Kosten der Therapie.	Siehe vorhergehender Abschnitt.
S. 11 und S. 12	Aufgrund der Fehlannahmen zu den Verbräuchen und der nicht sachgerechten Aufnahme von Docycyclin als ZVT (s.o.) resultieren sachlich unrichtige Kosten.	<u>Therapiekosten</u> Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2015). <u>Verbrauch</u> Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe an Gramm Creme bzw. Gel und Anzahl an Hartkapseln ermittelt. Es wurden die in den

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen. <u>Kosten der Arzneimittel:</u> Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. <u>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:</u> keine

Literaturverzeichnis

- [1] Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schäfer I: Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. Br J Dermatol: 165(4):865-873, 2011
- [2] Schäfer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M: Prevalence of Skin Diseases in a Cohort of 48,665 Employees in Germany. Dermatology: 217(2):169-172, 2008
- [3] Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, Augustin M.: Willingness to pay and quality of life in patients with rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Jun;27(6):734-8.
- [4] Langenbruch AK, Beket E, Augustin M: Quality of Health Care of Rosacea in Germany from the Patient's Perspective: Results of the National Health Care Study RosaReal 2009. Dermatology: 223(2):124-30, 2011
- [5] Stoevesandt J, Carlé L, Leverkus M, Hamm H. Control of large institutional scabies outbreaks. J Dtsch Dermatol Ges. 2012 Sep;10(9):637-47.

5.3 Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Martin Schaller

Datum	21. September 2015
Stellungnahme zu	Ivermectin (Soolantra®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Martin Schaller Stellvertretender Ärztlicher Direktor, Universitätshautklinik Tübingen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin Schaller, Stellvertretender Ärztlicher Direktor, Universitätshautklinik Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivermectin als Wirkstoff Ivermectin ist ein Makrolid mit antiparasitärer und antiinflammatorischer Wirkung. Es ist in der Dermatologie seit Jahren gut bekannt und Therapie der ersten Wahl bei schwer ausgeprägter und erregerreicher Skabies und bei Skabiesepidemien. Des Weiteren werden eine Reihe von Parasitosen wie die Flussblindheit oder die öfter auch nach Deutschland importierte Larva migrans erfolgreich und sicher mit Ivermectin behandelt. Ivermectin ist seit Jahren jedem Dermatologen ein Begriff und daher nicht als neuer Wirkstoff zu sehen	Die allgemeinen Ausführungen zum Wirkstoff werden zur Kenntnis genommen.
Ad 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie Während ein Vergleich mit den zugelassenen Therapien der Rosacea papulopustulosa sinnvoll erscheint, ist der Grund hier Doxzyklin 100 mg als nicht zur Therapie der Rosacea papulopustulosa zugelassene Medikation mit einzubeziehen nicht nachvollziehbar. Die Zulassung von Doxzyklin 100 mg bezieht sich auch die schwere infizierte Rosazea. Dieses Krankheitsbild ist extrem selten - wenn es überhaupt existiert - und 99,99% der Rosazeapatienten haben eben nicht eine infizierte Rosazea. Der Einsatz von Doxzyklin in antibiotischer Dosierung zielt auf eine bakterielle Superinfektion ab. Noch am wahrscheinlichsten ist hier eine	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung der (papulopustulösen) Rosazea ist: Azelainsäure oder Doxycyclin (oral) oder Metronidazol (topisch). <u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin Schaller, Stellvertretender Ärztlicher Direktor, Universitätshautklinik Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Infektion mit Staphylococcus aureus denkbar. Da aber bis zu 80% der S. aureus-Isolate Doxzyklin-resistent sind, ist eine solche Therapie nicht sinnvoll.	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 dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

	<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u> zu 1. Für die Therapie der (papulopustulösen) Rosazea stehen verschiedene zugelassene Arzneimittel zur Verfügung: topisch: Azelainsäure, Metronidazol systemisch: Tetracycline (Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin), Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin), Clindamycin, Metronidazol, Ichthyol-Natrium Von dem Anwendungsgebiet Rosacea sind sowohl leichtere als auch schwere Formen der Rosacea umfasst. Für einige der im Anwendungsgebiet Rosazea zugelassenen Wirkstoffe besteht eine Zulassung nur für schwere Formen der Rosazea bzw. Infektionen der Haut. Aus diesem Grund kommen für das vorliegende Anwendungsgebiet „papulopustulöse Rosazea“ die Tetracycline (ausgenommen Doxycyclin 40 mg) sowie die genannten Makrolide, Clindamycin und Metronidazol systemisch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. zu 2. Eine ausschließlich nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. zu 3. Im betreffenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
--	---

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin Schaller, Stellvertretender Ärztlicher Direktor, Universitätshautklinik Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für Azelainsäure, Doxycyclin 40 mg (oral) und Metronidazol liegen direkt vergleichende Studien mit ausreichender Evidenz vor. Darüber hinaus besitzt Metronidazol einen hohen Stellenwert in der Versorgung von Patienten im Anwendungsgebiet der papulopustulösen Rosazea. Deshalb werden alle drei Wirkstoffe als gleichermaßen zweckmäßig erachtet.
Ad 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen Die Rosacea papulopustulosa ist eine überwiegend im Erwachsenenalter auftretende chronisch progrediente Hauterkrankung. Ein gutes Therapieergebnis ist nur durch eine Langzeitbehandlung zu erzielen, die üblicherweise über mindestens vier Monate geht, unabhängig vom eingesetzten Therapeutikum - Metronidazol, Ivermectin oder Azelainsäure topisch, sowie Doxycyclin systemisch. Nach klinischer Erfahrung führt eine zu kurze Therapie, z. B. über nur 4 bis 8 Wochen, mit keinem der zugelassenen Therapeutika zu einem ausreichenden Therapieerfolg. Des Weiteren wird in der Leitlinie und auch in Publikationen eine Erhaltungstherapie über Jahre empfohlen.	<u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u> Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können anhand der vorliegenden epidemiologischen Daten lediglich Näherungswerte angegeben werden. Die Anzahl der Patienten beträgt ca. 309 000 bis 703 000 Patienten.
Ad 4: Therapiekosten Die Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels Ivermectin (Soolantra®) entspricht mit einer Dauer von bis zu vier Monaten gemäß Fachinformation einer realistischen Einsetzung der klinischen Erfahrung	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin Schaller, Stellvertretender Ärztlicher Direktor, Universitätshautklinik Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in der Therapie von Rosazeapatienten. Auch der Verbrauch mit einer jeweils erbsengroßen Menge des Arzneimittels, aufgetragen auf die Haut der fünf Bereiche des Gesichts (dies entspricht insgesamt schätzungsweise 0,5 bis 1,0 g Creme), ist ebenso eine realistische Wahrnehmung der Empfehlung in der klinischen Praxis, um eine signifikante Besserung gleich mit welcher topischer Therapie zu erzielen.	
Zweckmäßige Vergleichstherapien Azelainsäure (Skinoren® 15% Gel) Auch bei der Behandlungsdauer von Azelainsäure wird hier von 12 Wochen im klinischen Alltag ausgegangen, was meiner Meinung schon als grenzwertig gering bezeichnet werden kann.	<u>Therapiekosten</u> Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2015). <u>Zur Behandlungsdauer mit Azelainsäure:</u> Die minimale Therapiedauer von 2 Monaten ergibt sich aus der Behandlungsdauer, nach der laut Fachinformation zu Azelainsäure eine Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt. Da die Fachinformation keine genaue Angabe hinsichtlich der maximalen Behandlungsdauer enthält, wurde hierfür eine kontinuierliche Therapie (365 Tage pro Jahr) festgelegt.
Doxycyclin 40 mg (Oraycea®) Hier wird unter Behandlungsdauer eine Standardtherapie von sechs Wochen postuliert. Die Beschränkung auf sechs Wochen ist nicht nachvollziehbar, da in klinischen Zulassungsstudien, als auch im klinischen Alltag eine suffiziente Verbesserung des Hautzustandes erst nach vier Monaten zu sehen ist. Aus der Fachinformation ergibt sich nur	<u>Zur Behandlungsdauer mit Doxycyclin:</u> Die Spanne der Behandlungsdauer für Doxycyclin ergibt sich aus der minimalen Therapiedauer von 6 Wochen, nach der eine Beurteilung des Ansprechens erfolgt, und der maximalen Therapiedauer von 32 Wochen,

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin Schaller, Stellvertretender Ärztlicher Direktor, Universitätshautklinik Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dass die Patienten nach 6 Wochen einer erneuten Beurteilung unterzogen werden sollten, was jedoch nicht als Therapieende empfohlen wird. Eine Therapie über nur sechs Wochen führt allenfalls zu einer geringen Besserung, jedoch nie zu einem ausreichenden Therapieergebnis. Eine Therapiedauer über 16 Wochen, wie in den Studien, sollte deshalb mindestens berücksichtigt werden.	die sich aus der Therapiedauer von 16 Wochen in der in der Fachinformation zu Orayzea® aufgeführten klinischen Studie und der möglichen Wiederholung einer Behandlung mit Doxycyclin ergibt, da nach Beendigung einer Therapie potenziell neue Läsionen auftreten können, die einer erneuten Behandlung bedürfen. Von einer kontinuierlichen Therapie (365 Tage pro Jahr) wurde aufgrund des Nebenwirkungsprofils von systemisch appliziertem Doxycyclin abgesehen.
Doxycyclin 100 mg Obgleich Doxycyclin 100 mg/die keine zugelassene Therapie der Rosazea ist, wird dies in der Praxis verwendet. Eine Behandlungsdauer zwischen 7 und 21 Tagen, mit einer weiteren Erhaltungstherapie von zwei bis drei Wochen entbehrt jeglicher klinischer Realität. Auch bei der höher dosierten Doxycyclintherapie mit 100 mg/die ist bis zu einem suffizienten Ergebnis von einer Behandlungsdauer von drei bis vier Monaten auszugehen [1].	<i>Siehe vorhergehende Abschnitte: <u>Begründung der zweckmäßige Vergleichstherapie auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo</u></i>
Metronidazol Die angegebene Therapiedauer von 4 bis 8 Wochen ist wie oben schon angedeutet ebenfalls viel zu kurz und führt bei den allermeisten Patienten nicht zu einer Besserung der Rosazea.	<u>Zur Behandlungsdauer mit Metronidazol:</u> Die Festlegung der Spanne für die Behandlungsdauer erfolgte anhand der minimalen und maximalen Therapiedauer aus der Fachinformation des Präparats MetroGalen®. Die in den Fachinformationen der weiteren verfügbaren Metronidazol-Präparate (Metrogel®, Metrocreme®, Metro lotion®, Rosiced®) aufgeführten Behandlungsdauern sind hiermit umfasst.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin Schaller, Stellvertretender Ärztlicher Direktor, Universitätshautklinik Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kommentar zur Behandlungsdauer Völlig unverständlich erscheint die zu kurze Behandlungsdauer, die zum Teil in den Fachinformationen angegeben wird. Betrachtet man die klinischen Studien, die plazebokontrolliert, doppelblind, multizentrisch oder head-to-head durchgeführt wurden und teilweise als Zulassungsstudien fungierten, so handelt es sich hierbei immer um eine Behandlungsdauer von 12-16 Wochen. So zeigte sich in der Publikation von Elewski et al, die head-to-head Azelainsäure und Metronidazol in der topischen Therapie der papulopustulösen Rosazea vergleicht, erst nach 15 Wochen ein Anteil von erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Patienten von 40 % für Azelainsäure und 36 % für Metronidazol [2]. Ähnliches gilt für die europäische Zulassungsstudie zu Ivermectin Creme, von Taieb et al im Br J Dermatol 2015 publiziert [3]. In dieser Studie waren nach drei Wochen nur 5,6 % der Patienten, die mit Metronidazol 2 x/die 0,75 % behandelt wurden, erscheinungsfrei bzw. fast erscheinungsfrei sowie nach Woche sechs 21,5 % bzw. nach Woche neun 36 %. Daher erscheint eine Behandlungsdauer von vier bis acht Wochen, wie in der Nutzenbewertung zugrundegelegt, völlig insuffizient in der Behandlung der papulopustulösen Rosazea. Warum im Metronidazol-Präparat MetroGalen® eine Anwendungsdauer von acht Wochen empfohlen wird, die nicht überschritten werden sollte, bleibt völlig unklar. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass bei anderen Metronidazol-Präparaten eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen wird, mit eine Verlängerungsoption für weitere drei bis vier Monate. In klinischen Studien wurde eine topische Therapie mit Metronidazol bei	Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2015). Siehe vorhergehende Abschnitte.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin Schaller, Stellvertretender Ärztlicher Direktor, Universitätshautklinik Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rosazea bis zu zwei Jahre lang fortgeführt (siehe Fachinformationen Metrogel®[4], Metrocreme®[5], Metrolotion®[6]), mit einer weiteren Besserung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit und Sicherheit in Folge. Darüber hinaus wurde eine erfolgreiche Erhaltungstherapie für eine 6-monatige, topische Metronidazol-Behandlung gezeigt [7].	
Vergleich von Ivermectin mit Metronidazol topisch In einer Head-to-Head-Studie zeigten sich nach 16 Wochen unter Ivermectin 84,9 % der Patienten erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei im Vergleich zu Metronidazol mit 75,4 %. Es war bei beiden Externa eine gute Wirkung nachweisbar mit einem signifikanten Unterschied zugunsten von Ivermectin. Deutlich größer ist der Unterschied, wenn man die Subgruppe von Patienten mit schwerer Rosazea betrachtet, welche von Ivermectin (erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei 82,5 %) deutlich mehr profitierten als von Metronidazol (erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei 63,0 %). In einer bisher nicht publizierten Anschluss-Studie wurden alle Patienten, die nach 16 Wochen Therapiezeit unter Metronidazol oder Ivermectin erscheinungsfrei bzw. fast erscheinungsfrei waren, nachbeobachtet. Kam es zu einem Rezidiv so wurde die vorher gegebene Therapie wieder eingeleitet. Aufgrund des Designs dieser klinischen Anschluss-Studie konnten folgende Fragen beantwortet werden: (1) Gibt es einen Unterschied im rezidivfreien Intervall zwischen mit Ivermectin und Metronidazol behandelten Patienten nach Absetzen der Therapie?	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Azelainsäure oder Doxycyclin (oral) oder Metronidazol (topisch): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vorgelegt. Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin Schaller, Stellvertretender Ärztlicher Direktor, Universitätshautklinik Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(2) Wie lange muss bei einem Rezidiv wieder behandelt werden, um einen Behandlungserfolg (erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei) zu erzielen? In der Auswertung zeigte sich, dass Patienten nach Ivermectin ein etwa vierwöchig längeres rezidivfreies Intervall hatten als Patienten nach Metronidazol und die durchschnittliche Behandlungszeit nach einem Rezidiv bis zum klinischen Erfolg unter Ivermectin vier Wochen kürzer war. Dies führt effektiv zu mehr behandlungsfreien Tagen pro Jahr mit Ivermectin bzw. zu mehr Behandlungstagen mit Metronidazol Daraus ergibt sich aufgrund der Studienlage ein signifikanter Vorteil für Ivermectin gegenüber dem bisherigen Goldstandard Metronidazol bezüglich der klinischen Wirksamkeit und des rezidivfreien Intervalls was auch meiner persönlichen klinischen Erfahrung entspricht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

1. Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P (2008): Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. Journal of drugs in dermatology : JDD; 7(6):573-6.
2. Elewski BE, Fleischer AB, Jr., Pariser DM (2003): A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. Archives of dermatology; 139(11):1444-50.
3. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH, et al. (2015): Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. The British journal of dermatology; 172(4):1103-10.
4. Galderma Laboratorium GmbH (2001): Metronidazol (Metrogel® 0,75%); Fachinformation. Stand: September 2012 [Zugriff: 15.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Galderma Laboratorium GmbH (2003): Metronidazol (Metrocreme® 0,75%); Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 15.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Galderma Laboratorium GmbH (2006): Metronidazol (Metrolotion®); Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 15.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, Millikan LE, Odom RB, Parker F, et al. (1998): Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. Archives of dermatology; 134(6):679-83.

5.4 Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Helmut Schöfer

Datum	22. September 2015
Stellungnahme zu	Ivermectin (Soolantra®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Helmut Schöfer Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA) Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA), Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Wirkstoff Ivermectin wird seit mehreren Jahrzehnten in der Tropenmedizin und seit Beginn der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts auch in der Dermatologie für diverse Indikationen eingesetzt. Infektiologisch interessierten Internisten und Dermatologen begegnete Ivermectin in Tablettenform zunächst unter dem Handelsnamen Mectizan® in einem v.a. in Westafrika von der WHO durchgeführten Programm (Onchocerciasis Control Programme; OCP) zur Bekämpfung der sogenannten „Flussblindheit“ (River blindness, Onchozerkose). Da sich die Erreger Onchozerkose auch in der Haut anreichern und dort zu einem sehr stark juckenden papulösen Exanthem führen (kutane Onchozerkose), waren v.a. auch die Hautärzte, die sich mit Tropendermatosen beim damals stark zunehmenden Tropentourismus beschäftigten, an der Behandlung dieser schweren Erkrankung interessiert. Einzelne Fälle treten immer wieder auch in Deutschland als importierte Infektionen auf [1]. Ivermectin wurde 1987 international zugelassen und bis Ende 2002 für das Onchocerciasis Control Programme (OCP) der WHO von MSD (Merck, Sharp,Dome) kostenlos millionenfach zur Verfügung gestellt. Eine Auswertung dieses Programms geht davon aus, dass damals mehr als 600 000 Erblindungen verhindert wurden, das Infektionsrisiko für 18 Millionen Kinder eliminiert und in den Ländern Benin, Burkina Faso, Elfenbeinküste, Guinea Bissau, Guinea, Mali, Niger, Sénégal, Togo und (Sierra Leone) etwa 25 Millionen Hektar Ackerland zurückgewonnen werden konnten.	Die allgemeinen Ausführungen zum Wirkstoff werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA), Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit seinen antiparasitären, akariziden und entzündungshemmenden Eigenschaften wird Ivermectin nicht nur gegen die Mikrofilarien der Onchozerkose, sondern auch bei den tropischen Filariosen Loa Loa (auch Loiasis) und der Elephantiasis durch Wucheria bancrofti eingesetzt. Auch wenn diese Erkrankungen in Deutschland selten sind (importierte Erkrankungsfälle aus den Risikogebieten für diese Vektorgebundenen Infektionen), so gehören sie als wichtige Tropenkrankheiten zum Lehrstoff der Tropenmedizin und auch zum Lehrstoff für die Facharztweiterbildung in Dermatologie. Eine wesentliche Erweiterung des Einsatzes von Ivermectin in Deutschland begann mit der raschen Zunahme der HIV-Infektionen und des AIDS-Vollbildes in den frühen achtziger Jahren. Das vorher hierzulande sehr seltene Krankheitsbild der Skabies crustosa (früher: Scabies norwegica genannt) trat nun häufiger massiv bei immungeschwächten jungen AIDS-Patienten auf. Ivermectin erwies sich bei dieser Erkrankung, die durch lokale Antiskabiosa nur schwer in Griff zu bekommen war, als außerordentlich effektiv. Schon kurz nach einer ersten Veröffentlichung zu dieser neuen Therapie (1983) konnten wir in Frankfurt (damals zusammen mit Berlin einer der Schwerpunkte der frühen HIV-Epidemie) erstmals mehrere Patienten mit Scabies crustosa bei HIV-Infektion mit oralem Ivermectin behandeln. Sowohl beim Deutschen AIDS-Kongress 1994 in Hannover, wie auch auf dem Internationalen Dermatologiekongress „Clinical Dermatology 2000“ im Mai 1996 in Vancouver wurde die Ivermectintherapie der Skabies einem	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA), Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
breiten dermatologischen und infektiologischen Publikum vorgestellt [2, 3]. Seither gehört Ivermectin nicht nur in die Behandlungskonzepte tropischer Infektionen, sondern wurde als systemische Therapie schwerer Skabiesfälle allgemein akzeptiert. Folgerichtig wurde Ivermectin auch in die Skabiesleitlinie der Arbeitsgemeinschaft dermatologische Infektiologie und Tropendermatologie und der AWMF aufgenommen [4]. Zitat aus der Skabiesleitlinie: Auszug Kapitel Scabies crustosa: <i>Außerdem synchron zur externen antiskabiösen Therapie Gabe von Ivermectin 0,2 mg/kg Körpergewicht p.o., mit 1-2maliger Wiederholung im Abstand von jeweils 10 bis 14 Tagen. In Einzelfällen kann bei V.a. Resistenz eine höhere Dosis, d.h. 0,25-0,4 mg/kg Körpergewicht, gegeben werden. Eine schriftliche Aufklärung und Zustimmung des Patienten ist vor Ivermectin-Gabe empfehlenswert, da es in Deutschland nicht zugelassen ist.</i> <i>Immunsupprimierte Patienten</i> <i>Permethrin 5%, wie oben für Erwachsene empfohlen, zusätzlich aber Wiederholung nach 10-14 Tagen. Die Empfehlung der Wiederholungsbehandlung gilt auch für die anderen topischen Antiskabiosa.</i> <i>Bei Rezidiv zusätzlich zur antiskabiösen Lokalthherapie Ivermectin oral (0,2 mg/kg Körpergewicht), Wiederholung nach 10-14 Tagen (in einzelnen Fällen höhere Dosen bis zu 0,4 mg/kg Körpergewicht). Vor Ivermectin-Gabe ist die schriftliche Aufklärung und Zustimmung des Patienten ratsam.</i>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA), Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Außerdem wird Ivermectin in einer weiteren dermatologischen Leitlinie zur Therapie des sog. „Hautmaulwurfs“, der Larva migrans empfohlen: Zitat aus der Larva migrans Leitlinie Kapitel Therapie [5]: <i>Wir unterbreiten nach Durchsicht der Literatur und nach Erfahrungsberichten folgende Vorschläge zur Therapie:</i> <i>Erwachsene und Jugendliche:</i> <i>1.) Ivermectin 1x 200 µg/kgKG (Stromectol 3 mg, Mectizan 3 mg, Ivermec 6 mg, Revectina 6 mg Tablette) Orale Gabe; 2 Stunden vor und nach Einnahme des Medikamentes sollte keine Nahrung aufgenommen werden. In der Regel reicht die einmalige Gabe aus, wenn nach 10 Tagen aber keine Besserung eingetreten ist, kann eine zweite Dosis gegeben werden [9]. Falls bei ausgeprägtem Befall Ivermectin nicht verfügbar, nicht wirksam oder nicht verträglich ist, stellt die systemische Therapie mit Albendazol eine Alternative dar.</i> Und schließlich wird eine verschreibungspflichtige 0,5% ige Ivermectin Lösung von Sanofi-Pasteur in den USA unter dem Namen Sklice® zur Behandlung von Kopfläusen angeboten [6], mit der wir hier in Deutschland mangels Verfügbarkeit noch keine klinischen Erfahrungen gesammelt haben. Die Problematik des Ivermectin Einsatzes in Deutschland liegt in der Nichtverfügbarkeit, der in vielen Nachbarländern	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA), Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zugelassenen oralen Ivermectin-Präparate. Diese wurden vermutlich v.a. wegen des breiten Einsatzes von Ivermectin in der Veterinärmedizin in Deutschland nicht zur Zulassung eingereicht. Für den Dermatologen und seine mit Ivermectin zu behandelnden Patienten blieb daher bisher nur der Weg über die Internationalen Apotheken (in Großstädten wie Frankfurt, Berlin u.a. ist dies kein Problem, auf dem „flachen Land“ jedoch nur mit erheblichem Aufwand zu besorgen). Über die Internationalen Apotheken wurden und werden v.a. Präparate wie Stromectol® Tabletten á 6mg aus Frankreich beschafft. Mangels Zulassung wird der Verbrauch solcher importierten Produkte in Deutschland nicht zahlenmäßig erfasst. Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass der Wirkstoff Ivermectin, nicht nur in den Tropen, sondern auch in vielen europäischen Nachbarländern für die Behandlung von Haut- und Tropenkrankheiten zugelassen ist und vielfach eingesetzt wird. Auch in Deutschland ist Ivermectin v.a. als antiparasitäres Medikament den Dermatologen gut bekannt, auch wenn der Einsatz (siehe Zulassungssituation) erschwert ist. Es erscheint unverständlich, dass es sich bei dem Wirkstoff Ivermectin, der nun seit April 2015 in einer topischen Zubereitung auch in Deutschland zur Behandlung der entzündlichen Formen der papulopustulösen Rosazea zugelassen ist, um einen „neuen“ Wirkstoff handeln soll. Neu ist allerdings die Indikation Rosazea, bei der Ivermectin nicht nur eine antiparasitäre Wirkung (gegen die Haarbalgmilbe <i>Demodex folliculorum</i>), sondern auch eine potente antientzündliche Wirkung entfaltet. Bei der	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA), Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
entzündlichen Rosacea papulopustulosa zeichnet sich eine 1% Ivermectin Creme, nicht nur in den veröffentlichten Studien, sondern auch bereits im Behandlungsalltag als effektive und gegenüber den bisherigen Standards wie Metronidazol- und Azelainsäure-Externa deutlich rascher wirksame topische Behandlung aus.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA), Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 2	Zu: S. 2 der Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2015-06-01-D-170 Ivermectin <u>Anmerkungen zu den herangezogenen Vergleichstherapien</u> Bei den als Vergleichstherapien herangezogenen oralen Antibiotika (Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin, Azithromycin, Clarithromycin und Clindamycin) handelt es sich um Präparate, deren Zulassung sich ausschließlich auf schwere, infektiöse Formen der Rosazea, bzw. Hautinfektionen bezieht. Grundsätzlich handelt es sich bei der Rosazea papulopustulosa (auch bei schweren Formen) jedoch nicht um eine bakterielle Infektion, bzw. Infektionskrankheit der Haut. Die Pusteln der Rosazea sind steril bzw. enthalten die physiologische Flora der Haut. Nur in Ausnahmefällen, besonders durch Keimselektion bei vorausgegangener Behandlung mit topischen oder systemischen Antibiotika, werden pathogene Keime nachgewiesen (sogenannte „gramnegative Rosazea“). Wegen ihrer zusätzlichen paraantibiotischen, antientzündlichen Wirkung werden	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung der (papulopustulösen) Rosazea ist: Azelainsäure oder Doxycyclin (oral) oder Metronidazol (topisch). <u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> 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 dagegen sprechen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA), Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

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)										
	die genannten Antibiotika (z. T. seit vielen Jahren) im sogenannten Off-Label-Use Modus zur Behandlung entzündlicher Rosazea-Formen eingesetzt. Teil 2 der Tabelle (Systemische Vergleichstherapien) auf Seite 2 des G-BA Dokuments zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <table><tr><td>Doxycyclin J01AA02 generisch</td><td>Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Acne vulgaris und Rosacea.</td></tr><tr><td>Minocyclin J01AA08 generisch</td><td>Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea.</td></tr><tr><td>Tetracyclin J01AA07 generisch</td><td>Infizierte schwere Formen der Akne vulgaris sowie Rosacea, wenn eine systemische antibiotische Therapie erforderlich ist.</td></tr><tr><td>Azithromycin J01FA10 generisch</td><td>[...] leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut....</td></tr><tr><td>Clarithromycin J01FA09 generisch</td><td>[...] leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut</td></tr></table>	Doxycyclin J01AA02 generisch	Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Acne vulgaris und Rosacea.	Minocyclin J01AA08 generisch	Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea.	Tetracyclin J01AA07 generisch	Infizierte schwere Formen der Akne vulgaris sowie Rosacea, wenn eine systemische antibiotische Therapie erforderlich ist.	Azithromycin J01FA10 generisch	[...] leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut....	Clarithromycin J01FA09 generisch	[...] leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut	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.
Doxycyclin J01AA02 generisch	Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Acne vulgaris und Rosacea.											
Minocyclin J01AA08 generisch	Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea.											
Tetracyclin J01AA07 generisch	Infizierte schwere Formen der Akne vulgaris sowie Rosacea, wenn eine systemische antibiotische Therapie erforderlich ist.											
Azithromycin J01FA10 generisch	[...] leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut....											
Clarithromycin J01FA09 generisch	[...] leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut											

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA), Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

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)
	Clindamycin J01FF01 generisch	<u>Infektionen</u> der Haut...	4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo:</u> zu 1. Für die Therapie der (papulopustulösen) Rosazea stehen verschiedene zugelassene Arzneimittel zur Verfügung: topisch: Azelainsäure, Metronidazol systemisch: Tetracycline (Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin), Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin), Clindamycin, Metronidazol, Ichthyol-Natrium Von dem Anwendungsgebiet Rosacea sind sowohl leichtere als auch schwere Formen der Rosacea umfasst. Für einige der im Anwendungsgebiet Rosazea zugelassenen Wirkstoffe besteht eine Zulassung nur für schwere Formen der Rosazea bzw. Infektionen der Haut. Aus diesem Grund kommen für das

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA), Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

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)
	gramnegative Rosazea) gleichgesetzt werden dürfen, erscheinen die aufgeführten Antibiotika, die nur in einem Fall (= Oraycea®) eine Zulassung für die Behandlung dieser nichtinfektiösen Dermatose haben, als Vergleichstherapeutika zu einer topischen Ivermectinbehandlung in diesem Nutzenbewertungsverfahren nicht geeignet. Stellungnahme zu den Rosazea-Leitlinien Auch wenn der Stand der Leitlinienentwicklung für das dermatologische Krankheitsbild Rosazea noch keinen S2 oder S3 – Status erreicht hat, bleibt unverständlich, warum die Empfehlungen von Expertengremien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, die nach den Kriterien der AWMF 2008 erstellt und 2013 bereits in einer 2. Fassung überarbeitet wurden, bei der Beurteilung der Rosazeatherapie nicht einbezogen wurden [8].	vorliegende Anwendungsgebiet „papulopustulöse Rosazea“ die Tetracycline (ausgenommen Doxycyclin 40 mg) sowie die genannten Makrolide, Clindamycin und Metronidazol systemisch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. zu 2. Eine ausschließlich nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. zu 3. Im betreffenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor. zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für Azelainsäure, Doxycyclin 40 mg (oral) und Metronidazol liegen direkt vergleichende Studien mit ausreichender Evidenz vor. Darüber hinaus besitzt Metronidazol einen hohen Stellenwert in der

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA), Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

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)
		Versorgung von Patienten im Anwendungsgebiet der papulopustulösen Rosazea. Deshalb werden alle drei Wirkstoffe als gleichermaßen zweckmäßig erachtet
	Zu: Nutzenbewertung des G-BA zu Ivermectin Stellungnahme zur Therapiedauer Bei der Rosazea (alle Formen) handelt es sich um eine chronische, entzündliche Gesichtsdermatose, die i.d.R. eine sehr lange, meist jahrelange, Therapie benötigt. Da aufwendige klinische Studien meist als Zulassungsstudien durchgeführt werden, sind die in den Studienprotokollen festgelegten (und schließlich bei Zulassung in die Produktinformation eingehenden) Behandlungszeiträume auf das Notwendige begrenzt. Aber auch bei einem hervorragenden Behandlungserfolg, bleibt die Veranlagung zur Rosazea bei fast allen Patienten bestehen. Eine definitive Heilung kann bisher durch keine Rosazeatherapie garantiert werden. Die nach Absetzen der Behandlung häufigen Rezidive, versucht man mit Erhaltungstherapien [9] oder „proaktiven“ Behandlungen (wie man sie z. B. auch aus der Neurodermitistherapie kennt) sowie durch die Meidung auslösender Faktoren zu verzögern und abzuschwächen.	Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2015). <u>Zur Behandlungsdauer mit</u> - Ivermectin: Es wurde von einer regelhaften Dauer eines Behandlungszyklus von vier Monaten ausgegangen. Der Behandlungszyklus kann laut Fachinformation zu Ivermectin wiederholt werden; es wurde eine Wiederholung pro Jahr angenommen. Die untere Grenze der Spanne der Behandlungsdauer für Ivermectin ergibt sich aus der minimalen

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA), Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

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)
	Für die neue topische Ivermectintherapie stehen solche Studien noch aus.	Therapiedauer von drei Monaten: Falls es nach drei Monaten zu keiner Besserung kommt, sollte die Behandlung abgebrochen werden. - Azelainsäure: Die minimale Therapiedauer von 2 Monaten ergibt sich aus der Behandlungsdauer, nach der laut Fachinformation zu Azelainsäure eine Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt. Da die Fachinformation keine genaue Angabe hinsichtlich der maximalen Behandlungsdauer enthält, wurde hierfür eine kontinuierliche Therapie (365 Tage pro Jahr) festgelegt. - Doxycyclin (40 mg): Die Spanne der Behandlungsdauer für Doxycyclin ergibt sich aus der minimalen Therapiedauer von 6 Wochen, nach der eine Beurteilung des Ansprechens erfolgt und der maximalen Therapiedauer von 32 Wochen, die sich aus der Therapiedauer von 16 Wochen in der in der Fachinformation zu Orayzea® aufgeführten klinischen Studie und der möglichen Wiederholung einer Behandlung mit Doxycyclin ergibt, da

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA), Universitätsklinikum, Goethe-Universität Frankfurt am Main

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)
		nach Beendigung einer Therapie potenziell neue Läsionen auftreten können, die einer erneuten Behandlung bedürfen. Von einer kontinuierlichen Therapie (365 Tage pro Jahr) wurde aufgrund des Nebenwirkungsprofils von systemisch appliziertem Doxycyclin abgesehen. - Metronidazol: Die Festlegung der Spanne für die Behandlungsdauer erfolgte anhand der minimalen und maximalen Therapiedauer aus der Fachinformation des Präparats MetroGalen®. Die in den Fachinformationen der weiteren verfügbaren Metronidazol-Präparate (Metrogel®, Metrocreme®, Metro lotion®, Rosiced®) aufgeführten Behandlungsdauern sind hiermit umfasst.

Literaturverzeichnis

1. Wittekindt BE, Kitz R, Schofer H, Hoerauf A, Zielen S (2006): [Dermatitis and eosinophilia in a 9-year-old girl from Congo: putative onchodermatitis]. (Dermatitis und Eosinophilie bei einem 9-jährigen Mädchen aus dem Kongo: Wahrscheinliche Onchodermatitis.).Klinische Padiatrie; 218(1):41-4.
2. Leyer A, Rieg G, Müller M, Schöfer H, Stille W. Ivermectin zur Behandlung der Skabies norvegica bei AIDS-Patienten, Ein neues Therapiekonzept - dargestellt an zwei Fallbeispielen. In: (DAIG) DA-GeV, editor. 5 Deutscher AIDS-Kongress; 24.-26. November 1994 in Hannover1994. p. 608.
3. Schofer H, Rieg H G, Leyer A, Stille W. Crusted Scabies in Aids. Clinical Aspects and Treatment with Ivermectin. Clinical Dermatology 2000 - an international congress; 29-31 May 1996 in Vancouver1996. p. 172.
4. Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) - Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie (ADI) (2006): S1 Leitlinie - Skabies. [Zugriff: 20.09.2015]. URL: http://www.derma.de/fileadmin/derma/pdfs/LL_Skabies_2006_07_17.pdf.
5. Sunderkotter C, von Stebut E, Schofer H, Mempel M, Reinelt D, Wolf G, et al. (2014): S1 guideline diagnosis and therapy of cutaneous larva migrans (creeping disease). Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG; 12(1):86-91.
6. Pariser DM, Meinking TL, Bell M, Ryan WG (2012): Topical 0.5% ivermectin lotion for treatment of head lice. The New England journal of medicine; 367(18):1687-93.
7. Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K (2012): Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. Journal of medical microbiology; 61(Pt 11):1504-10.
8. Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) (2013): Rosazea, AWMF-Register Nr. 013/065, Klasse: S1. [Zugriff: 20.09.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-065l_S1_Rosazea_2014-04.pdf.
9. Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, Millikan LE, Odom RB, Parker F, et al. (1998): Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. Archives of dermatology; 134(6):679-83.

5.5 Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Cord Sunderkötter

Datum	21. September 2015
Stellungnahme zu	Ivermectin (Soolantra®)
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. med. Cord Sunderkötter Klinik für Hautkrankheiten und Abteilung für translationale Dermatoinfektologie, Universitätsklinikum Münster

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Univ.-Prof. Dr. Cord Sunderkötter, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen“ Die Nutzenbewertung ist ausgewiesen als „Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V“. Ivermectin war zwar in Deutschland bislang nicht zugelassen, aber es ist kein „neuer“, unbekannter Wirkstoff, sondern eine Substanz, die systemisch in Deutschland mehrfach eingesetzt wird. Wir haben Erfahrung mit der systemischen Gabe von Ivermectin bei der Behandlung der Skabies und der Larva migrans. Für beide Erkrankungen wird Ivermectin in Leitlinien deutscher Fachgesellschaften (DDG, PEG) empfohlen [1, 2].	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Cord Sunderkötter, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 2	Anmerkung: Zu: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung der (papulopustulösen) Rosazea ist: Azelainsäure oder Doxycyclin (oral) oder Metronidazol (topisch)“ Die Wirksamkeit des Ivermectin-haltigen Präparates Soolantra ist für die externe Behandlung der Rosazea in kontrollierten Studien belegt worden [3-5]. Die bislang zugelassenen, Metronidazol oder Azelainsäure enthaltenden Externa sind bei der Rosacea papulopustulosa nicht immer ausreichend wirksam oder können, wenn auch selten, zu Unverträglichkeiten führen, wie zu einer allergischen Kontaktdermatitis [6-10] und zu einer lokalen Hautreizung [6-8, 10]. Daher ist es sinnvoll, eine Alternative für die Lokaltherapie zu haben. Soolantra stellt eine gute Alternative dar, da in einer randomisierten Komparator-Studie gegen Metronidazol 0,75% gezeigt wurde, dass unter Ivermectin 10 mg/g Creme nach 16-wöchiger Behandlung 83% der eingeschlossenen Patienten als erfolgreich behandelt galten, unter Metronidazol 0,75% dagegen 73,7% der Patienten [4].	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung der (papulopustulösen) Rosazea ist: Azelainsäure oder Doxycyclin (oral) oder Metronidazol (topisch). <u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> 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 dagegen sprechen.

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)
	Während Azelainsäure oder Metronidazol (topisch) somit prinzipiell als zweckmäßige Vergleichstherapien genannt werden können, müsste die Aussage betreffs Doxycyclin präzisiert werden. Vorgeschlagene Änderung: Bezüglich der Vergleichstherapie sollte es im Falle von Doxycyclin (oral) genauer heißen: Vergleichstherapie Doxycyclin 40mg oral, weil Doxycyclin (100/200 mg) aus zwei Gründen keine vergleichbare oder gleichwertige Therapie ist: 1) Die Rosacea papulopustulosa ist keine Infektionserkrankung. Im Gegensatz zu Doxycyclin 40mg mit verzögerter Freisetzung (Präparat Oraycea®) ist konventionell dosiertes Doxycyclin (100/200 mg) aber antibiotisch wirksam. Alle antibiotisch wirkenden Medikamente haben ein, wenn auch unterschiedlich hohes Risiko, dass in allen von ihnen erreichten Organen (Darm, Haut, Mund, Atemtrakt) sich gegen sie resistente Bakterien anreichern. Diese unerwünschte Wirkung ist nicht akzeptabel, da es mit Oraycea® ein Präparat mit gleicher Wirksamkeit gegen Rosacea gibt wie 100mg Doxycyclin [11], aber mit einer nicht antibiotisch wirksamen Doxycyclin-Konzentration. Für solcherart sub-antimikrobiell dosiertes Doxycyclin (40 mg) wurde entsprechend gezeigt, dass die erreichten Wirkstoffspiegel auch über einen längeren Beobachtungszeitraum nicht zu zusätzlichen Resistenzen führen [12-	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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)
	16]. Oraycea® [17]) übt bei der Rosacea papulopustulosa statt der antibiotischen Effekte eher anti-entzündliche Effekte aus. 2) Das generisches Doxycyclin stellt in der Dosierung von 100mg bzw. 200 mg auch formal keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar, da es in dieser Form nicht für die Rosacea papulopustulosa zugelassen ist (sondern nur für die so genannte (sekundär) schwer infizierte Form der Rosacea) ([18-20]).	<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u> zu 1. Für die Therapie der (papulopustulösen) Rosazea stehen verschiedene zugelassene Arzneimittel zur Verfügung: topisch: Azelainsäure, Metronidazol systemisch: Tetracycline (Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin), Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin), Clindamycin, Metronidazol, Ichthyol-Natrium Von dem Anwendungsgebiet Rosacea sind sowohl leichtere als auch schwere Formen der Rosacea umfasst. Für einige der im Anwendungsgebiet Rosacea zugelassenen Wirkstoffe besteht eine Zulassung nur für schwere Formen der Rosazea bzw. Infektionen der Haut. Aus diesem Grund kommen für das vorliegende Anwendungsgebiet „papulopustulöse Rosazea“ die Tetracycline (ausgenommen Doxycyclin 40 mg) sowie die genannten Makrolide, Clindamycin und Metronidazol

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Cord Sunderkötter, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

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)
		systemisch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. zu 2. Eine ausschließlich nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. zu 3. Im betreffenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor. zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für Azelainsäure, Doxycyclin 40 mg (oral) und Metronidazol liegen direkt vergleichende Studien mit ausreichender Evidenz vor. Darüber hinaus besitzt Metronidazol einen hohen Stellenwert in der Versorgung von Patienten im Anwendungsgebiet der papulopustulösen Rosazea. Deshalb werden alle drei Wirkstoffe als gleichermaßen zweckmäßig erachtet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5 ff.	Zu Behandlungsdauer: In der Nutzenbewertung fällt auf, dass die Behandlungsdauern für die Lokaltherapien unterschiedlich lang angegeben werden mit der kürzesten Behandlungsdauer für Metronidazol mit 28-56 Tagen (also 4 – 8 Wochen). In den meisten Studien wurde der Effekt der Lokaltherapien meist nach mindestens 12 Wochen evaluiert. In der klinischen Praxis muss erfahrungsgemäß bei allen Lokaltherapien eine längere Behandlungsdauer veranschlagt werden. In den einzelnen Fachinformationen für Azelainsäure- und Metronidazol-haltige Externa werden sehr unterschiedliche Zeiträume empfohlen. Da aber die verschiedenen Präparate sich nach der klinischen Erfahrung nicht wesentlich in der notwendigen Anwendungsdauer unterscheiden, und da die Beobachtungszeiträume in den Studien auch vergleichbar lang waren, schlage ich vor, in der Nutzenbewertung ebenfalls vergleichbar lange Zeiträume zugrunde zu legen.	<u>Therapiekosten</u> Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2015). <u>Zur Behandlungsdauer mit</u> - Ivermectin: Es wurde von einer regelhaften Dauer eines Behandlungszyklus von vier Monaten ausgegangen. Der Behandlungszyklus kann laut Fachinformation zu Ivermectin wiederholt werden; es wurde eine Wiederholung pro Jahr angenommen. Die untere Grenze der Spanne der Behandlungsdauer für Ivermectin ergibt sich aus der minimalen Therapiedauer von drei Monaten: Falls es nach drei Monaten zu keiner Besserung kommt, sollte die Behandlung abgebrochen werden. - Azelainsäure:

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Cord Sunderkötter, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

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)
		Die minimale Therapiedauer von 2 Monaten ergibt sich aus der Behandlungsdauer, nach der laut Fachinformation zu Azelainsäure eine Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt. Da die Fachinformation keine genaue Angabe hinsichtlich der maximalen Behandlungsdauer enthält, wurde hierfür eine kontinuierliche Therapie (365 Tage pro Jahr) festgelegt. - Doxycyclin (40 mg): Die Spanne der Behandlungsdauer für Doxycyclin ergibt sich aus der minimalen Therapiedauer von 6 Wochen, nach der eine Beurteilung des Ansprechens erfolgt und der maximalen Therapiedauer von 32 Wochen, die sich aus der Therapiedauer von 16 Wochen in der in der Fachinformation zu Orayzea® aufgeführten klinischen Studie und der möglichen Wiederholung einer Behandlung mit Doxycyclin ergibt, da nach Beendigung einer Therapie potenziell neue Läsionen auftreten können, die einer erneuten Behandlung bedürfen. Von einer kontinuierlichen Therapie (365 Tage pro Jahr) wurde aufgrund des Nebenwirkungsprofils von systemisch appliziertem Doxycyclin abgesehen.

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Cord Sunderkötter, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

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)
		- Metronidazol: Die Festlegung der Spanne für die Behandlungsdauer erfolgte anhand der minimalen und maximalen Therapiedauer aus der Fachinformation des Präparats MetroGalen®. Die in den Fachinformationen der weiteren verfügbaren Metronidazol-Präparate (Metrogel®, Metrocreme®, Metrolotion®, Rosiced®) aufgeführten Behandlungsdauern sind hiermit umfasst.

Literaturverzeichnis

1. Sunderkotter C, von Stebut E, Schofer H, Mempel M, Reinelt D, Wolf G, et al. (2014): S1 guideline diagnosis and therapy of cutaneous larva migrans (creeping disease). Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG; 12(1):86-91.
2. Sunderkotter C, Mayser P, Folster-Holst R, Maier WA, Kampen H, Hamm H (2007): Scabies. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG; 5(5):424-30.
3. Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, Jackson JM, Tan J, Draelos Z, et al. (2014): Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. Journal of drugs in dermatology : JDD; 13(11):1380-6.
4. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH, et al. (2015): Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. The British journal of dermatology; 172(4):1103-10.
5. Stein L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, et al. (2014): Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. Journal of drugs in dermatology : JDD; 13(3):316-23.
6. Jenapharm GmbH & Co. KG (2003): Azelainsäure (Skinoren® 15% Gel); Fachinformation. Stand: Mai 2014 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Galderma Laboratorium GmbH (2001): Metronidazol (Metrogel® 0,75%); Fachinformation. Stand: September 2012 [Zugriff: 15.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Galderma Laboratorium GmbH (2006): Metronidazol (Metro lotion®); Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 15.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Madsen JT, Thormann J, Kerre S, Andersen KE, Goossens A (2007): Allergic contact dermatitis to topical metronidazole - 3 cases. Contact dermatitis; 56(6):364-6.
10. Galderma Laboratorium GmbH (2003): Metronidazol (Metrocreme® 0,75%); Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 15.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P (2008): Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. Journal of drugs in dermatology : JDD; 7(6):573-6.
12. Walker C, Puumala S, Golub LM, Stoner JA, Reinhardt RA, Lee HM, et al. (2007): Subantimicrobial dose doxycycline effects on osteopenic bone loss: microbiologic results. Journal of periodontology; 78(8):1590-601.
13. Thomas J, Walker C, Bradshaw M (2000): Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. Journal of periodontology; 71(9):1472-83.

14. Thomas JG, Metheny RJ, Karakiozis JM, Wetzel JM, Crout RJ (1998): Long-term sub-antimicrobial doxycycline (Periostat) as adjunctive management in adult periodontitis: effects on subgingival bacterial population dynamics. *Advances in dental research*; 12(2):32-9.
15. Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden J, et al. (2003): Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Archives of dermatology*; 139(4):459-64.
16. Walker C, Preshaw PM, Novak J, Hefti AF, Bradshaw M, Powala C (2005): Long-term treatment with sub-antimicrobial dose doxycycline has no antibacterial effect on intestinal flora. *Journal of clinical periodontology*; 32(11):1163-9.
17. Galderma Laboratorium GmbH (2009): Doxycyclin (Oraycea® 40 mg Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung); Fachinformation. Stand: Februar 2012 [Zugriff: 14.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. AbZ-Pharma GmbH (1996): Doxycyclin (Doxy-CT® 100/200 mg Tabletten); Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 14.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. AbZ-Pharma GmbH (1996): Doxycyclin (Doxycyclin AbZ® 100/200 mg Tablette); Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 14.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Dermapharm AG (1990): Doxycyclin (Doxyderma® 100 mg Tablette); Fachinformation. Stand: Januar 2014 [Zugriff: 14.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5.6 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22. September 2015
Stellungnahme zu	Ivermectin (Soolantra®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2015 die von ihm selbst erstellte Nutzenbewertung für Ivermectin (Soolantra®) von Galderma Laboratorium GmbH veröffentlicht. Ivermectin wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Azelainsäure oder Doxycyclin (oral) oder Metronidazol (topisch) fest. Laut G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V trotz Aufforderung nicht vorgelegt. Nach der in § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V angeordneten Rechtsfolge gilt damit ein Zusatznutzen als nicht belegt.	
Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Azelainsäure oder Doxycyclin (oral) oder Metronidazol (topisch) fest. Generell ist hier anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dabei geht es insbesondere um die 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 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.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

5.7 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	21. September 2015
Stellungnahme zu	Ivermectin (Soolantra®)
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Anwendungsbereich des § 35a SGB V nicht eröffnet</u> Unseres Erachtens stellt der Launch von Soolantra® kein erstmaliges Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ivermectin in Deutschland dar, so dass der Anwendungsbereich für die Frühbewertung nach § 35 a SGB V gar nicht eröffnet ist. Der Wirkstoff Ivermectin wurde nach unserem Kenntnisstand vielmehr in den vergangenen Jahren mit dem Arzneimittel Strimectol® gemäß § 73 Abs. 3 AMG in Deutschland in den Verkehr gebracht und war hier auf Grundlage der arzneimittelrechtlichen Vorschriften rechtmäßig im Verkehr. Darüber hinaus ist Ivermectin seit Langem in Deutschland als Tierarzneimittel zugelassen. Insofern ist Ivermectin aus unserer Sicht als bekannter Wirkstoff einzustufen. Auf den Zulassungsstatus beim erstmaligen Inverkehrbringen, der zudem auch Änderungen der regulatorischen Vorgaben unterliegt, kommt es nach den normativen Kriterien nach unserer Lesart nicht an.	
<u>Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metronidazol</u> Der G-BA hat bei den Behandlungskosten für den Vergleich mit Metronidazol die Kosten für die wirtschaftlichste Stückelung angegeben. Hierbei wird davon ausgegangen, dass der Arzt so verordnet, dass sich über die Therapiedauer insgesamt möglichst geringe Kosten ergeben. Dies geht nach unserer Auffassung an der Verordnungsrealität vorbei. Denn dann müsste der Arzt bereits bei Therapiebeginn wissen, wie lange	Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2015). Zur Berechnung der Therapiekosten werden grundsätzlich die wirtschaftlichsten Optionen herangezogen.

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Patient behandelt werden muss und welche Menge Arzneimittel er dazu benötigt. Im Gegensatz dazu ist in der Realität davon auszugehen, dass die Therapie zunächst mit einer kleinen Packung beginnt, um zu testen, ob der Patient überhaupt darauf anspricht.	<u>Verbrauch</u> Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe an Gramm Creme bzw. Gel und Anzahl an Hartkapseln ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen. <u>Kosten der Arzneimittel:</u> Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. <u>Behandlungsdauer mit Metronidazol:</u> Die Festlegung der Spanne für die Behandlungsdauer erfolgte anhand der minimalen und maximalen Therapiedauer aus der Fachinformation

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des Präparats MetroGalen®. Die in den Fachinformationen der weiteren verfügbaren Metronidazol-Präparate (Metrogel®, Metrocreme®, Metro lotion®, Rosiced®) aufgeführten Behandlungsdauern sind hiermit umfasst.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

5.8 Stellungnahme des Bundesverbands der Arzneimittel-Hersteller e.V.

Datum	18. September 2015
Stellungnahme zu	Ivermectin (Soolantra®)
Stellungnahme von	Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für den BAH ist aufgrund der bestehenden gesetzlichen Regelung nach § 35a SGB V wie auch der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung der Aufruf des G-BA gegenüber dem pharmazeutischen Unternehmer, ein Dossier zum Wirkstoff Ivermectin einzureichen, nicht nachvollziehbar. Das betreffende Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Ivermectin wurde am 29.04.2015 unter der Markenbezeichnung Soolantra® zugelassen und wird seit dem 01.06.2015 in Verkehr gebracht. Soolantra® ist indiziert zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea bei erwachsenen Patienten.	
Ivermectin ist ein in der medizinischen Wissenschaft seit langem allgemein bekannter Wirkstoff. Die WHO führt Ivermectin auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft führt diesen Wirkstoff zur Behandlung von Skabies seit mindestens 2006 in ihrer Leitlinie. Dabei wird von der Fachgesellschaft auf die Verschreibungsmöglichkeit sowie auf die Bezugsmöglichkeit Ivermectin-haltiger Fertigarzneimittel nach den Regelungen des § 73 Abs. 3 AMG hingewiesen. Von dieser Möglichkeit wird in Deutschland regelmäßig und umfassend zur Patientenversorgung gebraucht gemacht. Entsprechende Daten dürften bei den zuständigen Behörden als auch dem GKV-Spitzenverband vorliegen. Ivermectin wird seit vielen Jahren vom Robert-Koch-Institut empfohlen wie auch von den zuständigen Gesundheitsbehörden, wenn es um die	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlung von Scabies geht, u.a. in Alten- und Pflegeeinrichtungen oder Sammelunterkünften. Die Anwendung von Ivermectin entspricht demnach einer Standardtherapie. Ivermectin ist seit mehr als zehn Jahren Gegenstand von medizinisch-wissenschaftlichen Untersuchungen und Betrachtungen. Im Rahmen des dezentralen europäischen Zulassungsverfahrens wurde Ivermectin als bekannter Wirkstoff angesehen („known active substance“). Ivermectin ist ein allgemein bekannter Wirkstoff, der bereits seit langer Zeit therapeutisch eingesetzt wird. U.a. wurde in Frankreich 1987 Mectizan® und 1999 Stromectol® jeweils mit dem Wirkstoff Ivermectin zugelassen.	
Ivermectin ist kein neuer Wirkstoff im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, denn seine Wirkung ist zum Zeitpunkt seiner Zulassung in der medizinischen Wissenschaft bereits allgemein bekannt gewesen. Diesem Sachverhalt widerspricht auch nicht der bestehende Unterlagenschutz. Der Unterlagenschutz ist nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nur in Bezug auf mit einem Wirkstoff erstmalig zugelassenen Arzneimittel relevant. Bei Ivermectin handelt es sich aber nicht um einen Wirkstoff, der erstmalig Gegenstand einer Arzneimittelzulassung ist. Bei alledem ist zu bedenken, dass die Frage der erstmaligen Zulassung im europäischen Kontext und der Tatsache, dass	

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dieser die Harmonisierung des arzneirechtlichen Unterlagenschutzes gewährleistet, zu betrachten ist. Gemäß § 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist nicht ausgeschlossen, dass der Wirkstoff eines erstmals zugelassenen Arzneimittels bereits bekannt ist. Mit einer bereits bestehenden Zulassung ist auch der Wirkstoff bereits bekannt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BAH

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)
Seite 7, Zeile 5 und folgende	Anmerkung: Der BAH bezweifelt, dass die perorale Einnahme von täglich 50 bzw. 100 mg Doxycyclin über eine Behandlungsdauer von bis zu sechs Wochen unter den Gesichtspunkten einer adäquaten und verträglichen Therapie betroffener Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Die Einnahme von Doxycyclin in der angegebenen Wirkstärke hat sich in der therapeutischen und praktischen Anwendung in dem hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet nicht bewährt und ist auch nicht Gegenstand der deutschen Leitlinie. Es mangelt daher an der Voraussetzung nach § 6 Abs. 3 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA.	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung der (papulopustulösen) Rosazea ist: Azelainsäure oder Doxycyclin (oral) oder Metronidazol (topisch). <u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> 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 dagegen sprechen.

Stellungnehmer: BAH

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)
		Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

		<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u> zu 1. Für die Therapie der (papulopustulösen) Rosazea stehen verschiedene zugelassene Arzneimittel zur Verfügung: topisch: Azelainsäure, Metronidazol systemisch: Tetracycline (Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin), Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin), Clindamycin, Metronidazol, Ichthyol-Natrium Von dem Anwendungsgebiet Rosacea sind sowohl leichtere als auch schwere Formen der Rosacea umfasst. Für einige der im Anwendungsgebiet Rosazea zugelassenen Wirkstoffe besteht eine Zulassung nur für schwere Formen der Rosazea bzw. Infektionen der Haut. Aus diesem Grund kommen für das vorliegende Anwendungsgebiet „papulopustulöse Rosazea“ die Tetracycline (ausgenommen Doxycyclin 40 mg) sowie die genannten Makrolide, Clindamycin und Metronidazol systemisch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. zu 2. Eine ausschließlich nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. zu 3. Im betreffenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
--	--	---

Stellungnehmer: BAH

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)
		zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für Azelainsäure, Doxycyclin 40 mg (oral) und Metronidazol liegen direkt vergleichende Studien mit ausreichender Evidenz vor. Darüber hinaus besitzt Metronidazol einen hohen Stellenwert in der Versorgung von Patienten im Anwendungsgebiet der papulopustulösen Rosazea. Deshalb werden alle drei Wirkstoffe als gleichermaßen zweckmäßig erachtet.
	Zahlreiche Doxycyclin-haltige Arzneimittel sind nicht zur Behandlung der papulopustulösen Rosazea zugelassen. Bei der Wirkstärke 50 mg mangelt es gar gänzlich an dem Indikationsgebiet Rosazea. Jedoch bildet nach VerFO die Übereinstimmung des Anwendungsgebietes eine Voraussetzung für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Die bakterizid wirkende Dosis ab 50 mg pro Einheit ist für die Behandlung von nicht bakteriell verursachten Entzündungen nicht indiziert und im Sinne der Vermeidung von Antibiotikaaanwendungen in nicht erforderlichen Fällen auch nicht weiter zu verfolgen. Doxycyclin in der Wirkstärke ab 100 mg pro Einheit ist anzuwenden	Siehe vorhergehender Abschnitt.

Stellungnehmer: BAH

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)
	bei schweren und bakteriell infizierten Formen der Rosazea. Dieses entspricht aber nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Soolantra® mit dem Wirkstoff Ivermectin.	
	Das Doxycyclin-haltige Fertigarzneimittel Oraycea® ist aufgrund der niedrigeren Wirkstärke, der Galenik und der zugelassenen Anwendung differenziert zu betrachten und nicht mit den übrigen Doxycyclin-Präparaten zu vergleichen.	Siehe vorhergehende Abschnitte.
	Darüber hinaus führt eine orale Doxycyclin-Therapie in höheren Dosen in aller Regel zu unerwünschten Wirkungen. So wird u.a. die Darmflora des Patienten nachhaltig geschädigt mit den entsprechenden und bekannten kurzfristigen als auch langfristigen gesundheitlich negativen Folgen. Zudem ist eine Sonnenexposition zu vermeiden. Dies hat bei länger andauernden Behandlungszyklen, wie im vorliegenden Fall zwingend gegeben, eine nicht zu vernachlässigende Patientenrelevanz.	Siehe vorhergehende Abschnitte.

Stellungnehmer: BAH

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)
	Aufgrund dieser unerwünschten Wirkungen und besonderen Einnahmebedingungen wird die Adhärenz stark gefährdet. Zudem ist der Einsatz von antibiotischen Wirkstoffen – zumal systemisch und über längere Zeiträume – ganz grundsätzlich zu hinterfragen, insbesondere dann, wenn deutlich besser geeignete, nicht antibiotisch wirksame Alternativen zur Verfügung stehen. Die Behandlung mit Doxycyclin in höheren, antibiotisch wirksamen Dosen birgt die Gefahr der Resistenzbildung und konterkariert die nationalen Bemühungen, dieser Problematik entgegenzuwirken.	Siehe vorhergehende Abschnitte.
	Vorgeschlagene Änderung: Ungeachtet der grundsätzlichen Bedenken, ob für Ivermectin überhaupt ein Dossier einzureichen ist, sollte Doxycyclin in einer Wirkstärke ab 50 mg und 100 mg in dem Verfahren zur Nutzenbewertung von Ivermectin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie dienen.	Siehe vorhergehende Abschnitte.
Seite 7, Zeile 14 und folgende	Anmerkung: Obwohl derzeit fünf Metronidazol-haltige Fertigarzneimittel im Markt sind, die zur Behandlung der papulopustulösen Rosazea zugelassen sind (Stand: Lauer-Taxe zum 01.09.2015), bezieht sich der G-BA in seiner Darstellung lediglich auf die Variante des	<u>Therapiekosten</u> Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2015).

Stellungnehmer: BAH

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)
	Produktes MetroGalen®. Dabei unterscheiden sich die Therapieschemata dieser Produkte deutlich. Der BAH kann dieses Vorgehen nicht nachvollziehen und erachtet es als erforderlich, alle Therapievarianten darzustellen, wie es der G-BA auch bezüglich der Doxycyclin-Präparate erfüllt hat. Letztlich sind Arzt und Apotheker bei der Verordnung bzw. Abgabe des Arzneimittels an die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation gebunden. In der Bewertung sollte darüber hinaus die jeweilige klinische Relevanz der verschiedenen Metronidazol-Präparate berücksichtigt werden.	<u>Verbrauch</u> Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe an Gramm Creme bzw. Gel und Anzahl an Hartkapseln ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen. <u>zur Behandlungsdauer mit Metronidazol:</u> Die Festlegung der Spanne für die Behandlungsdauer erfolgte anhand der minimalen und maximalen Therapiedauer aus der Fachinformation des Präparats MetroGalen®. Die in den Fachinformationen der weiteren verfügbaren Metronidazol-Präparate (Metrogel®, Metrocreme®, Metrolotion®, Rosiced®) aufgeführten Behandlungsdauern sind hiermit umfasst.

Stellungnehmer: BAH

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)
	Die Angaben zur Behandlungsdauer in der Fachinformation von MetroGalen® werden in der G-BA-Bewertung zudem nur eingeschränkt wiedergegeben. Der Hinweis der Fachinformation „Die durchschnittliche Behandlungsdauer unterscheidet sich von Land zu Land. Sie beträgt in der Regel 3 bis 4 Monate“ findet durch den G-BA nicht die erforderliche Berücksichtigung.	Siehe vorhergehende Abschnitte.
	Vorgeschlagene Änderung: Die Darstellung sollte so geändert werden, dass auch die Angaben der anderen Fachinformationen berücksichtigt werden. Die angegebene Behandlungsdauer sollte entsprechend „4 Wochen bis 7 Monate“ betragen.	Siehe vorhergehende Abschnitte.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Ivermectin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Oktober 2015
von 14:00 Uhr bis 14:43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Galderma Laboratorium GmbH:

Frau Dr. Rojo-Pulido
Herr Dr. Jäckel
Herr Stolskij
Herr Dr. Ecker

Angemeldete Teilnehmer für den Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH):

Herr Burgardt
Herr Dr. Kortland

Angemeldete Teilnehmer für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):

Frau Lietz
Herr Dr. Peters

Angemeldeter Facharzt für Dermatologie und Venerologie am Universitätsklinikum Frankfurt:

Herr Prof. Dr. Schöfer

Angemeldeter Facharzt für Dermatologie und Venerologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf:

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldeter Teilnehmer für den Verbandforschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14. 00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im Stellungnahmeverfahren Ivermectin. Wir haben heute den Wirkstoff Ivermectin zur Bewertung anstehen. Der heutigen Anhörung liegt die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. September 2015 zugrunde.

Wir haben eine Reihe von Stellungnahmen im schriftlichen Stellungnahmeverfahren erhalten, zum einen von Galderma GmbH, vom BAH, vom BPI, vom vfa, von Herrn Professor Dr. Schaller, von Herrn Professor Dr. Schöfer, von Herrn Professor Dr. Augustin und von Herrn Professor Dr. Sunderkötter, Stellungnahmen, die sich zum einen mit der Frage beschäftigen, ob hier überhaupt eine Nutzenbewertung nach dem AMNOG angezeigt sei oder überhaupt rechtlich statthaft wäre. Hierzu hat es im Vorfeld zur Aufforderung zur Dossievorlage einen umfänglichen Schriftverkehr zwischen pharmazeutischem Unternehmer und dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegeben, in dem der Gemeinsame Bundesausschuss die Auffassung vertreten hat, dass trotz des Umstands, dass es sich hier um einen bereits seit längerem bekannten Wirkstoff handelt, eine Nutzenbewertung nach dem AMNOG angezeigt sei, weil es sich zum einen um ein Tierarzneimittel gehandelt habe und zum anderen als Humanarzneimittel die Verfügbarkeit in der Bundesrepublik Deutschland nur über Importregelungen gegeben gewesen sei und erst seit dem Zeitpunkt, an dem wir eben zur Dossievorlage aufgefordert haben, eine Verfügbarkeit durch Markteinführung hier in der Bundesrepublik gegeben ist. Eine förmliche Beschwerde – wenn man es so nennen will – wurde entsprechend mit diesen wesentlichen Argumenten und einer ganzen Reihe von Hilfsargumenten in entsprechender Art und Weise beschieden.

Dann werden wir uns, neben dieser Rechtsfrage, die sicherlich noch einmal adressiert wird, beschäftigen müssen mit den angegebenen Therapiedauern des hier in Rede stehenden Wirkstoffes und der Bestimmung der ZVTs, die von den Stellungnehmern als nicht angemessen beurteilt wird. Dann werden wir uns mit der Frage beschäftigen müssen, ob die alleinige Berücksichtigung von MetroGalen als Externum bei der Nutzenbewertung aufgrund unterschiedlicher Therapieschemata der fünf in Deutschland verfügbaren Externa möglicherweise kritisch beurteilt werden muss, und mit der Fragestellung, ob bei der Bestimmung der ZVT zu Recht keine Kombinationen berücksichtigt worden sind. – Das sind die wesentlichen inhaltlichen Punkte, über die gesprochen werden sollte.

Wir haben heute wie üblich die Regelung, dass wir Wortprotokoll über diese Anhörung führen. Deshalb meine ganz herzliche Bitte, dass jeder, der das Wort ergreift, das entsendende Unternehmen oder den entsprechenden Verband benennt, für den er spricht, und das Mikrofon benutzt. Ich muss für das Protokoll noch die Teilnehmer aufrufen. Wir haben für Galderma Herrn Stolskij, Herrn Dr. Jäckel, Frau Dr. Rojo-Pulido und Herrn Dr. Ecker, für den BAH Herrn Burgardt und Herrn Dr. Kortland, für den BPI Frau Lietz und Herrn Dr. Peters, dann Herrn Professor Dr. Schöfer, Herrn Professor Dr. Augustin und für den vfa Herrn Dr. Rasch.

Ich würde jetzt zur Einleitung dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Dann würden wir in eine Frage-Antwort-Runde gehen. Wer macht das? – Herr Stolskij, bitte schön.

Herr Stolskij (Galderma): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank, dass wir heute noch einmal die Gelegenheit haben, über unser

neues Arzneimittel Soolantra hier zu sprechen. Sie haben die Namen zwar schon genannt, aber ich möchte meine Kollegen trotzdem kurz vorstellen: zum einen Dr. Rojo-Pulido, die als Medical Advisor unsere verschreibungspflichtigen Produkte und damit auch Soolantra betreut, Dr. Jäckel zu meiner Rechten, den Leiter der Abteilung Medizin bei Galderma und auch Facharzt der Dermatologie, und Dr. Ecker, der uns bei diesem Projekt unterstützt. Mein Name ist Alexander Stolskij, und ich betreue die Bereiche Market Access und Gesundheitspolitik.

Bevor wir auf die Einzelheiten der Nutzenbewertung eingehen, würde ich Ihnen gerne und in aller Kürze erläutern, warum wir heute ohne Nutzendossier hier sitzen. Wir sind nicht davon ausgegangen, dass Ivermectin als ein neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a SGB V angesehen werden könnte. Der Wirkstoff wurde 1999 in Frankreich zugelassen und in der Folge auch in den Niederlanden. Der Wirkstoff ist im Arzneimittel Stromectol erhalten, das gegen die Krätzmilbe eingesetzt wird. Dieses Arzneimittel wird nach Deutschland importiert und auch erstattet. Das ist alles unstrittig. Im Mai wurden wir dementsprechend aufgefordert, ein Nutzendossier einzureichen, weil der Wirkstoff erstmalig in Deutschland zugelassen wurde und daher neu im Sinne des § 35a SGB V sei. Die Neuheit eines Wirkstoffs wird in § 2 Abs. 1 AM-NutzenV definiert. Demnach ist ein Wirkstoff neu, wenn seine Wirkungen bei seiner erstmaligen Zulassung nicht allgemein bekannt sind. Ein Wirkstoff kann also bei seiner erstmaligen Zulassung bekannt oder nicht bekannt sein; die erstmalige Zulassung alleine führt ausweislich des Gesetzeswortlauts nicht zur Neuheit. Dies wird auch durch die Begründung zur Verordnung bestätigt, die besagt, dass die Regelung des § 2 Abs. 1 AM-NutzenV nicht gilt für Generika oder sonstige Arzneimittel, deren Wirkungen in der medizinischen Wissenschaft bekannt sind. Und von der Bekanntheit von Ivermectin sind wir nach wie vor fest überzeugt.

Denn – um nur einige Quellen zu nennen –: Das Robert-Koch-Institut, die Landesgesundheitsämter, die Gesundheitsministerkonferenz der Länder, die WHO und zahlreiche nationale und internationale Fachpublikationen empfehlen den Einsatz von Ivermectin. In den Leitlinien gegen Skabies als auch gegen die Larva migrans wird auf die Möglichkeit des Imports von Ivermectin hingewiesen. Ivermectin ist dementsprechend in Deutschland seit langem durch Einzelimporte im Verkehr und wird dementsprechend jeden Tag an Patienten abgegeben, auch das ist unstrittig.

Bevor Sie uns fragen, warum wir uns vorab nicht bei Ihnen gemeldet haben: Der Gesetzeswortlaut in Verbindung mit der Begründung zur Verordnung war und ist in unseren Augen eindeutig. Die medizinische Wissenschaft kennt und verwendet den Wirkstoff jeden Tag. Die Frage muss also vielmehr lauten: Wie kann ein Wirkstoff, wenn er doch jeden Tag in Deutschland verwendet wird, nicht bekannt sein?

All das möchte ich vorweg erwähnen, damit nicht der Eindruck entsteht, wir hätten uns etwas ersparen wollen. Wir wissen auch, dass wir diese unterschiedlichen Auffassungen bezüglich der Auslegung des § 2 AM-NutzenV heute nicht auflösen können, würden uns aber freuen, wenn die heute anwesenden Experten zumindest einmal kurz bestätigen könnten, dass sie Ivermectin in Deutschland seit Jahren anwenden, auch wenn es eben bis vor kurzem nicht zugelassen war.

Nun würde ich gerne ein paar Worte zum Produkt und zur Nutzenbewertung als solcher sagen. Soolantra mit dem Wirkstoff Ivermectin wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der papulopustulösen Rosazea. Die Rosazea ist eine chronische Entzündung der Haut, meistens im Gesicht, hat dementsprechend

auch psychosoziale Effekte und ist bis heute nur symptomatisch zu behandeln. Die Krankheit hat unterschiedliche Ausprägungen, und bei der papulopustulösen Variante wissen wir, dass die Demodex- oder Haarbalgmilbe, die wir alle auf der Haut tragen, Einfluss auf Rosazea hat, da diese Milbe bei den Patienten stark vermehrt auftritt.

Ivermectin hat nun einen dualen Wirkmechanismus, der zum einen antientzündlich und zum anderen auch antiparasitär wirkt. Gerade durch die Entdeckung der Bedeutung der Milbe bei der Rosazea lag der Einsatz eines auch antiparasitären Wirkstoffs nahe. Unsere Studien zeigen, dass Ivermectin gerade bei dieser Variante der Rosazea sehr gut wirkt, da keine der existierenden Therapiealternativen eine zusätzlich antiparasitäre Wirkung entfaltet.

Dies hat auch Bedeutung für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da antibakterielle Wirkungen von Arzneimitteln bei der papulopustulösen Rosazea gar nicht erforderlich oder gewünscht sind. Die hochdosierten Antibiotika, namentlich die Doxycycline, sind in diesem Bereich weder medizinisch sinnvoll noch regulatorisch zugelassen. Das ebenfalls von Ihnen genannte Oraycea ist zwar auch ein Doxycyclin, entfaltet aber durch die niedrige Wirkstoffkonzentration und retardierte Darreichungsform keine antibiotische Wirkung und darf entsprechend der Fachinformation unter Punkt 4.4 gar nicht bei infektiösen Krankheiten eingesetzt werden. Das ist in unseren Augen ein großer Unterschied. Eine schwer infizierte Rosazea ist etwas anderes als eine papulopustulöse Rosazea. Ich denke, auch hier ist sich die Fachwelt einig. Ich würde mich freuen, wenn wir auf diesen Punkt gleich noch einmal eingehen könnten.

Ebenso würden wir uns freuen, wenn wir – Sie hatten es schon angesprochen – noch einmal auf die Therapiedauer von Metronidazol eingehen könnten. Die verschiedenen Fachinformationen sind diesbezüglich sehr unterschiedlich, und es macht unseres Erachtens keinen Sinn, nur die Fachinformation eines Produktes heranzuziehen, da es ja um den Wirkstoff und nicht um ein bestimmtes Produkt gehen kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Die Frage der Dossierpflichtigkeit ist eine Frage, die wir heute sicherlich nicht in extenso diskutieren. Ich hatte bereits gesagt, wir haben hierzu einen umfänglichen Schriftverkehr. Nach meiner Einschätzung ist es schon einigermaßen riskant, in Anbetracht dieses Schriftverkehrs trotzdem kein Dossier vorzulegen. Ich will an dieser Stelle nur sagen, dass wir im Beschwerdeverfahren an Herrn Rechtsanwalt Burgardt von Sträter und Kollegen doch sehr umfänglich ausgeführt haben, dass Einzelimporte nach § 73 Abs. 3 AMG weder eine zulassungsähnliche Verkehrsfähigkeit im Sinne des AMG noch eine Erstattungsfähigkeit im Sinne des SGB V begründen. Wir haben hierzu auch sehr umfänglich auf ein Urteil des Bundessozialgerichts rekurriert, in dem das BSG wörtlich ausführt:

Da das deutsche Arzneimittelrecht in Bezug auf die generelle Arzneimittelfreigabe ausschließlich die deutsche oder die EU-erweiterte Arzneimittelprüfung für maßgeblich erklärt und im Übrigen Vorbehalte gegen die Sicherheit und Qualität von im Ausland nach dortigen nationalen Vorschriften zugelassenen Präparaten zum Ausdruck bringt, ist die im Einzelfall mögliche rechtmäßige Arzneimittelbeschaffung aus dem Ausland nicht geeignet, eine zulassungsähnliche Wirkung herbeizuführen; denn damit würde letztlich das nationale arzneimittelrechtliche Zulassungserfordernis für den fast 90 % der Bevölkerung betreffenden Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung allgemein durch eine untergesetzliche Regelung außer Kraft gesetzt ...

Darum ranken sich noch eine ganze Reihe anderer Begründungen. Ich will das nur an dieser Stelle sagen, damit nicht der Eindruck im Raume stehen bleibt, dass wir hier so ganz salopp gesagt haben: Tierarzneimittel, okay, sprechen wir nicht darüber, aber Frankreich-Zulassung und „steht hier im deutschen Markt zur Verfügung“, und „damit überhöht der Gemeinsame Bundesausschuss möglicherweise die Anforderungen, die an eine Dossievorlage zu stellen sind“. Aber, wie gesagt, darauf wird im Folgenden sicherlich noch einzugehen sein. – Danke für diese Einleitung. Herr Kortland, bitte.

Herr Dr. Kortland (BAH): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Vielleicht kurz nach zum Anwendungsbereich und zur Frage, ob eine Dossierpflicht vorliegt. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch geht in § 35a schon in der Überschrift und im ersten Satz eindeutig von einem wirkstoffbezogenen Neuheitsbegriff aus. Es hat also keine produktbezogenen oder indikationsbezogenen Erfordernisse, sondern es kommt ausschließlich darauf an, ob der Wirkstoff neu ist oder bekannt ist. Die Vorschriften sind schon von Herrn Stolskij zitiert worden. In § 35a SGB V, aber auch in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung wird eben klargestellt, dass Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen solche Arzneimittel sind, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkung bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Entscheidend ist die Begründung zu diesem Satz. Die amtliche Begründung zur Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sagt nämlich:

Allgemein bekannt ist ein Wirkstoff, wenn er seit mindestens zehn Jahren in der Europäischen Union allgemein medizinisch verwendet wird.

Also für die Frage, ob ein Wirkstoff – wir haben einen wirkstoffbezogenen Neuheitsbegriff – neu, damit Nutzen zu bewerten ist oder ein bekannter Wirkstoff ist, kommt es ausschließlich darauf an, ob der Wirkstoff seit mindestens zehn Jahren in einem der Mitgliedstaaten der Europäischen Union allgemein medizinisch verwendet wird. Es kommt also nicht darauf an, ob das Arzneimittel in Deutschland bekannt ist oder die Indikation in Deutschland bekannt ist, sondern es kommt ausschließlich darauf an, dass das Arzneimittel, der Wirkstoff, in einem der 28 Mitgliedstaaten medizinisch verwendet wird. Hier ist durch Galderma beschrieben, dass die Substanz als Humanarzneimittel seit 1999 – die Frist ist längst abgelaufen – in Verkehr gebracht wird. Soolantra enthält also einen allgemein bekannten Wirkstoff, der seit mehr als zehn Jahren in der Europäischen Union allgemein medizinisch verwendet wird.

Der Normbefehl aus § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V und § 2 Abs. 1 Satz 1 der AM-NutzenV ist sehr eindeutig, denn es wird ausschließlich auf die allgemeine medizinische Verwendung in einem der Mitgliedstaaten der Europäischen Union abgestellt. Es ist nicht zulässig, dieses – eindeutige – AMG-rechtliche Kriterium durch sozialrechtliche Aspekte oder rechtssystematische Gründe auszulegen mit Blick auf eine Arzneimittelversorgung in Deutschland. Das lässt das Gesetz nicht zu. Dieses Gesetz hat der deutsche Sozialgesetzgeber – nicht der AMG- oder der Gemeinschaftsrechtsgeber – gemacht. Der AMNOG-Gesetzgeber hat in § 35a SGB V und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ausschließlich auf AMG-rechtliche Kriterien zur Feststellung, ob ein Wirkstoff neu ist oder bekannt ist, abgestellt. Diesen – eindeutigen – Normbefehl können wir nicht abändern und durch rechtssystematische Überlegungen verwässern.

Das wäre, so meinen wir, nichts anderes als eine Wiedereinführung des Bestandsmarkts, denn diese Arzneimittel sind seit mehr als zehn Jahren allgemein medizinisch in der Europäischen Union verwendet. Der Bestandsmarkt ist – das wissen Sie – mit der 14. SGB-V-Novelle abgeschafft worden. In der Begründung zur 14. Novelle ist ausdrücklich festgehalten, dass es

nunmehr nicht mehr möglich ist, für Arzneimittel mit Wirkstoffen, die vor dem 1. Januar 2011 europaweit zugelassen worden sind, die Nutzenbewertung durchzuführen. Hier fehlt es an einer Aufrufungskompetenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kortland. Ich halte dem nur kurz entgegen – damit das auch im Protokoll steht; dann können wir uns vielleicht den inhaltlichen Diskussionen zuwenden –: Uns hat ein bisschen stutzig gemacht, dass der Wirkstoff Unterlagenschutz erhalten hat und wir unter Ziffer 11 den Hinweis finden: Verkaufsabgrenzung: Verschreibungspflichtig. Dieses Arzneimittel enthält den Wirkstoff Ivermectin, dessen Wirkung bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. – Das finden wir einfach, um auch das der guten Ordnung halber zu Protokoll zu geben. Da besteht sicherlich noch Aufklärungsbedarf, damit hier keine Aussagen apodiktisch im Raum bleiben. – Herr Kortland, bitte.

Herr Dr. Kortland (BAH): Es ist richtig, unstreitig, für Soolantra besteht Unterlagenschutz. Das ist auch richtig so. Aber es ist ein, der Jurist sagt: Circulus vitiosus. Es ist ein Zirkelschluss. Wenn Sie sagen, das Produkt hat Unterlagenschutz, mithin ist die Substanz neu, die zu beurteilen ist, wäre praktisch der bloße Unterlagenschutz die notwendige und hinreichende Voraussetzung für das noch zu Beweisende, nämlich dass die Substanz neu ist. Das ist ein Zirkelschluss. Der Unterlagenschutz ist in diesem Fall irrelevant, weil aufgrund von § 2 Abs. 1 Satz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung feststeht, dass die Substanz europaweit seit mindestens zehn Jahren allgemein medizinisch verwendet wird. Auf die Fiktion des Unterlagenschutzes kommt es in diesem Falle gar nicht mehr an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, der Unterlagenschutz war auch nur ein Argument. Mich hat mehr die Aussage in der Fachinformation interessiert, dass der Wirkstoff in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Das ist ein Punkt; denn die Fachinformation ist ja ein amtliches Dokument, das hat nicht irgendeiner geschrieben. Daran hat auch der pharmazeutische Unternehmer mitgewirkt oder war an der Erstellung der Fachinformation beteiligt. Insofern erstaunt mich, dass hier ausgehend von der Verfügbarkeit in Frankreich und eingeschränkt in den Niederlanden dann gesagt wird: Ist ja eigentlich alter Wein in neuen Schläuchen. – Aber, bitte schön. Wer wollte?

Herr Dr. Jäckel (Galderma): Zunächst möchte ich die Gelegenheit nutzen, vielleicht einen kurzen Satz zum Thema Unterlagenschutz von Soolantra zu sagen. Es ist nicht richtig, wie Sie sagen, dass der Wirkstoff Unterlagenschutz genießt, sondern ist es richtig, wie auch hier eben festgestellt, dass das Fertigarzneimittel Soolantra Unterlagenschutz genießt. Es ist also mitnichten so, dass durch einen bestehenden Unterlagenschutz auf Wirkstoffebene eine Wettbewerbsbeschränkung bestünde. Jeder pharmazeutische Unternehmer kann heute hergehen und ein Ivermectin-haltiges Arzneimittel entwickeln und vermarkten. Insofern ist auch das Thema Unterlagenschutz auf den Wirkstoff bezogen an dieser Stelle falsch, weil er einfach nicht besteht.

Zum Hinweis unter Punkt 11 in der Fachinformation ist zu sagen, dass dieser Hinweis so zustande kommt, um eine Lücke bei der Zulassung eines Arzneimittels zu schließen, und zwar in der Form, dass Ivermectin als Humanarzneimittel bis dato in Deutschland nicht verfügbar war und insofern auch nicht verschreibungspflichtig sein konnte. Bis zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung steht dieser Satz unter Punkt 11 durch das BfArM

hineinformuliert und nicht durch den pharmazeutischen Unternehmer immer da drin. Wenn Sie sich Arzneimittel anschauen, die hier durch die Nutzenbewertung gegangen sind, sehen Sie zum Beispiel – auch um aus meiner Sicht die Absurdität des Arguments an dieser Stelle zu erwähnen –, dass sämtliche zentral zugelassenen Arzneimittel mit tatsächlich und nachweislich neuen Wirkstoffen, die hier durch die Nutzenbewertung gegangen sind, gerade diesen Hinweis nicht enthalten. Unserer Ansicht nach kann dieser arzneimittelrechtliche Hinweis unter Punkt 11 an keiner Stelle argumentativ und erst recht nicht arzneimittelrechtlich dazu herangezogen werden, um ein Arzneimittel der Nutzenbewertung zu unterstellen oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, nehmen wir die Fachinformation dann einfach selektiv zur Kenntnis. – Herr Burgardt, bitte.

Herr Burgardt (BAH): Vielen Dank. – Zum Thema Verschreibungspflicht ergibt sich aus den Verordnungsmaterialien zur Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung etwas Wegweisendes. Da heißt es nämlich, dass neue Wirkstoffe solche sind, die nicht in dieser Weise allgemein bekannt sind und die daher der Verschreibungspflicht unterliegen. Das „daher“ bezieht sich also auf die Bekanntheit. Herr Dr. Kortland hat gerade umfangreich ausgeführt, dass Ivermectin in der medizinischen Wissenschaft hinreichend bekannt war, und nicht nur in der EU, sondern auch in Deutschland. Das Kriterium „daher“ ist also im konkreten Fall gar nicht gegeben, weil die Verschreibungspflicht nur indikationsbezogen erfolgte, und nicht, weil der Wirkstoff bekannt war. Wenn man sich immer wieder vor Augen führt, dass wir im Rahmen der Nutzenbewertung ein wirkstoffbezogenes Bewertungsverfahren haben, erklärt sich das von selbst, was Herr Dr. Kortland gerade dargestellt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich glaube, dann können wir die rechtlichen Erörterungen abschließen. Das wird jetzt so weitergehen, dass Sie Bewertungen, Preisverhandlungen bekommen, und dann können Sie klagen, und dann werden wir diese Fragestellung sicherlich vom Landessozialgericht beantwortet bekommen. Darauf freuen wir uns, weil das sicherlich eine rechtsgrundsätzliche Frage ist, die zu klären ist.

Nun zu den inhaltlichen Fragen. Gibt es Anmerkungen, Fragen seitens der Bänke? – Bitte schön, Herr Kunz.

Herr Kunz: Ich frage jetzt die Wissenschaftler. In den Stellungnahmen wird eine Spanne von 28 bis 56 Behandlungstagen angegeben. Welcher zeitliche Vorteil zur Erreichung einer Erscheinungsfreiheit ist mit dem Wirkstoff Ivermectin zu erzielen, und welche patientenrelevanten Vorteile bezüglich des Nebenwirkungsspektrums sind damit verbunden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Rojo-Pulido.

Frau Dr. Rojo-Pulido (Galderma): Ich weiß jetzt nicht, woher Ihre 28 bis 56 Tage rühren, wahrscheinlich eher von den generischen Doxycyclinen. Wenn wir beim topischen Ivermectin bleiben, so ist die Therapiespanne drei Monate bis zu vier Monate. Das rührt von den Studien her. Wir haben drei große aufgesetzte Studien, die über 12 bis 16 Wochen gingen. Sie fragten nach den patientenrelevanten Endpunkten. Dazu ist erst einmal zu sagen: Was sind die Vorteile von Soolantra gegenüber den bisherigen Therapiestandards? Vorteil, wie eingangs schon erwähnt, ist einmal der duale Wirkmechanismus, antiparasitär und antientzündlich, und außerdem die einmal tägliche Anwendung. Alle anderen Therapiestandards, Azelainsäure,

Metronidazol, werden zweimal täglich angewandt, und Soolantra nur einmal täglich. Schon daraus ergibt sich ein Vorteil für die Adhärenz.

Zu den patientenrelevanten Endpunkten. Die Rosazea ist eine Erkrankung, eine Gesichtsdermatose, die sich im Gesicht abspielt. Dadurch hat sie natürlich einen erheblichen psycho-emotionalen Einfluss auf die Patienten. Natürlich ist primäres Ziel einer Behandlung, die Papeln und Pusteln, die entzündlichen Läsionen zu reduzieren. Das ist das primäre Zielkriterium in den Studien. Das wurde erhoben einmal durch Zählen der Läsionen und durch Darstellung der Differenz nach Woche 12, Woche 16 gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert. Es wurde noch ein Score herangezogen. Das ist ein Score, der durch die Prüfarzte erhoben wurde, von null, keine Läsion, kein Erythem, bis hin zu vier, einer schweren Ausprägung der Rosazea. Darüber hinaus wurden natürlich auch die Patienten befragt. Die Patienten wurden befragt, den Behandlungserfolg einzuschätzen, von exzellent bis schlechter. Zudem wurde in den verschiedenen Studien auch die Lebensqualität über verschiedene validierte Lebensqualitätsfragebögen überprüft, wie zum Beispiel in DLQI oder RosaQoL, was etablierte Fragebögen sind, spezifisch für die Dermatologie oder auch Rosazea.

Sie fragten noch nach dem Verträglichkeitsprofil. Da wissen wir, dass Ivermectin-Creme sehr verträglich ist. Wenn Sie in die Fachinformation schauen, werden Sie dort nur vier Nebenwirkungen finden: als häufige Nebenwirkung brennendes Hautgefühl, als gelegentliche Nebenwirkung Hautirritation, Trockenheit und Juckreiz. Letztendlich wissen wir, dass im Verträglichkeitsprofil Soolantra gleichwertig gegenüber den anderen Therapiestandards ist. Wenn man sich die Rosazea-spezifische Sekundärsymptomatik anschaut – wir wissen, dass die Rosazea-Haut sehr trocken ist –, Brennen, Stechen, Missempfindungsstörungen, dann gibt es hier sogar einen Vorteil gegenüber den Therapiestandards Metronidazol und Azelainsäure. – Hat das Ihre Frage beantwortet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt noch eine Wortmeldung von Herrn Augustin. Herr Augustin, vielleicht können Sie eine Frage von mir mit aufnehmen. Wir haben eben gehört, dass wir es hier mit einem in Deutschland durch die Importe aus Frankreich bereits seit langem bekannten und auch eingesetzten Wirkstoff zu tun haben. Findet der sich auch in irgendeiner Leitlinie? Sie haben in der Stellungnahme von Studien gesprochen. Aber ist das als Behandlungsoption in einer Leitlinie niedergelegt, wenn es denn auf dem deutschen Markt so verbreitet war?

Herr Prof. Dr. Augustin (Facharzt): Zunächst einmal ist es korrekt, dass wir seit vielen Jahren den Wirkstoff Ivermectin einsetzen. Es gibt ein Konsensuspapier zum Beispiel zur Behandlung der Skabies. Da wird es ausweislich empfohlen und damit mit einem Leitliniencharakter versehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber keine S3-Leitlinie.

Herr Prof. Dr. Augustin (Facharzt): Das kann vielleicht Herr Schöfer sagen, weil er daran mitgearbeitet hat.

Herr Prof. Dr. Schöfer (Facharzt): Eine S1-Leitlinie. Es gibt noch zwei weitere. Es gibt noch eine Leitlinie zur Larva migrans, in der das als Therapieoption eingeführt ist, und im Grunde auch in der S1-Leitlinie zur Rosazea, die als Expertenleitlinie, glaube ich, hier in diesem Gremium

einen geringen Stellenwert hat. Aber jede Leitlinie fängt mit einer S1-Leitlinie an und arbeitet sich dann langsam hoch zur S3-Leitlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Augustin, bitte.

Herr Prof. Dr. Augustin (Facharzt): Die Frage von Herrn Kunz war: Ist es denn relevant für Patienten, eine Verbesserung in einer umschriebenen Zeit zu haben und weniger Therapieaufwand zu haben? Wir haben dazu vor einigen Jahren eine bundesweite Studie an und mit ungefähr 500 Patienten mit Rosazea im Zuge der Versorgungsforschung durchgeführt, und haben die patientenseitigen Bedürfnisse und Nutzen aus der Therapie erhoben. Unter den Top-10-Bedarfen auf der Patientenseite war, weniger Zeitaufwand mit der Behandlung zu haben – da ist zweimal täglich schon aufwendiger als einmal täglich –, eine Kontrolle über die Erkrankung zu gewinnen und eine schnelle Verbesserung der Haut zu erfahren. All diese Punkte, die hier auch in der klinischen Forschung beleuchtet wurden, sind fundiert durch Patientenbedarfe.

Darüber hinaus haben wir in der Studie gesehen, dass unter den Patienten, die praktisch alle Therapieoptionen bis dahin durchhatten inklusive topischer und systemischer Tetracycline, noch 40 Prozent einen Restbedarf hatten und mit den bisherigen Therapieoptionen nicht zufrieden waren. Insofern haben wir damals, vor einigen Jahren, daraus geschlossen, dass es noch weiteren Bedarf nach einer gut verträglichen, gut anwendbaren Therapieoption gibt.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich hätte eine Frage. Sie, Herr Professor Augustin, haben eben im Nebensatz systemisches und topisches Doxycyclin ganz kurz erwähnt. Einfach zur ZVT: Die papulopustulöse Rosazea hat einen pustulösen Anteil. Gibt es eine pustulöse Form, die sozusagen einen sterilen Blaseninhalt hat, also nicht infiziert ist? Denn das würde das Unterscheidungsmerkmal zu den infizierten Formen der Rosazea ausmachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin, bitte.

Herr Prof. Dr. Augustin (Facharzt): Der größere Teil der Patienten mit einer Rosacea papulopustulosa hat keine superinfizierte, also impetiginisierte Form dieser Erkrankung, wohl spielen die Demodexmilben eine gewisse Rolle, aber das ist nicht gemeint, wenn es um die Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie geht. Insofern muss man klar trennen. Das, was Zielindikation für das hier zur Diskussion stehende Präparat ist, beinhaltet nicht die Superinfektion und die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie, schon gar nicht systemisch.

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

Frau Dr. M. Urban: Auch ich habe eine Frage an die Kliniker zur Therapiedauer. Es gibt sowohl für Ivermectin als auch für Azelainsäure Studien, in denen die Therapie über 52 Wochen bis 24 Monate ging. Meine Frage generell bei der Therapie der Rosazea: Es ist ja keine Heilung. Der Patient bekommt die Therapie, die wird dann abgesetzt und fängt ja irgendwann wieder an. Er bekommt auch eine Re-Therapie nach einem Jahr. Wie ist die Therapiedauer generell einzuschätzen?

Herr Prof. Dr. Schöfer (Facharzt): Die Therapiedauer ist bei der Rosazea einfach dadurch bedingt, dass es eine chronische Erkrankung ist, ähnlich wie bei Psoriasis oder Neurodermitis ist keine Heilung im eigentlichen Sinne erzielbar, sondern nur eine wesentliche Besserung des Befundes. Diese Besserung setzt in den meisten Studien nach drei bis vier Wochen gerade einmal ein. Das heißt, wir müssen deutlich länger behandeln als diese drei bis vier Wochen, die mit diesem einen Präparat, MetroGalen, aufgeführt werden. Die Studien mit anderen Metronidazol-Präparaten gingen davon aus, dass nach 10, 12 Wochen ein relativ guter Therapieerfolg erreicht wird. Dann, muss man sagen, braucht man eine Erhaltungstherapie. Da gibt es verschiedene Möglichkeiten. Man kann entweder das Medikament einfach so weiter geben, das wird von vielen Kollegen gemacht, oder man macht eine proaktive Therapie, das heißt, noch ein- bis zweimal in der Woche werden die vorher erkrankten Areale behandelt, auch wenn dort aktuell keine sichtbaren Hautveränderungen sind. Es gibt eine dritte Variante: Man wartet, bis es wieder sehr schlecht ist, und fängt von vorne an. Man kennt von anderen Diagnosen in der Dermatologie, dass das der schlechteste Befund ist, weil man dann eigentlich wieder sehr intensiv behandeln muss, um den Patienten wieder in den Normalzustand zu bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Urban.

Frau Dr. M. Urban: Ja, zur Erhaltungstherapie. Soweit ich es mitbekommen habe, gibt es für Metronidazol Daten, was die Wirksamkeit bei der Erhaltungstherapie betrifft.

(Herr Prof. Dr. Schöfer (Facharzt): Da gibt es eine Langzeitstudie über ein Jahr!)

– Ja, genau. – Generell war meine Frage: Wie lange kann die dauern? Kann es auch sein, dass ein Patient das über ein Jahr lang bekommt,

(Herr Prof. Dr. Schöfer (Facharzt): Ja!)

also nicht nur Metronidazol, sondern auch Azelainsäure?

Herr Prof. Dr. Schöfer (Facharzt): Im Grunde sage ich jedem Patienten, bei dem ich eine Rosazea-Therapie einleitete: Es wird dauern, bis es wirkt, und wir werden auf jeden Fall das nächste halbe bis ganze Jahr im Sinne der Erhaltungstherapie weiter behandeln müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schöfer. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Kunz.

Herr Kunz: Eine Frage an Herrn Augustin: Wie hoch ist der Kostenvorteil von Ivermectin zu Metronidazol, und wie hoch sind die indirekten und die intangiblen Kosten der Patienten für beide Wirkstoffe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (Facharzt): Herr Kunz, ich kann Ihnen das nicht beantworten, weil wir es noch nicht gerechnet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann jemand anderes etwas dazu sagen? – Herr Ecker.

Herr Dr. Ecker (Galderma): Grundsätzlich wurden die Kosten in der Nutzenbewertung berechnet, also im Prinzip können Sie da hineinschauen. Wir haben bei Galderma allerdings das Problem, dass wir denken, dass die Therapiedauern falsch angesetzt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war ja einer der wesentlichen Punkte, die inhaltlich vorgetragen worden sind: die Kosten, die durch die aus Ihrer Sicht unzulänglichen Therapiedauern abgebildet werden. Damit werden wir uns vor der Beschlussfassung noch zu beschäftigen haben. – Weitere Fragen? ZVT, Kosten? – Bitte schön, Herr Jäckel.

Herr Dr. Jäckel (Galderma): Ich habe eine Anmerkung zur ZVT, eine ergänzende Antwort an Sie, Frau Müller, von der KBV. Ich denke, was Herr Augustin vorhin ausgeführt hat, spiegelt sich unserer Ansicht nach relativ eindeutig anhand der zugelassenen Fachinformation wider. Es ist so, dass Doxycyclin – ich zitiere aus der Fachinformation – angezeigt ist bei Infektionen, die durch gegen Doxycyclin empfindliche Krankheitserreger verursacht sind. Dann heißt es, unter anderem bei Hauterkrankungen. Vordergründig sind die hochdosierten Doxycycline zugelassen für Infektionen zum Beispiel der oberen Luftwege, Pneumonie, Sinusitis, Bronchitis, Infektionen, bakterielle Infektionen des oberen Genitaltrakts. Im Gegensatz dazu ist es bei dem niedrigdosierten teilretardierten Doxycyclin mit dem Arzneimittelnamen Oraycea eben so, dass dieses Arzneimittel ausweislich der Fachinformation gerade nicht für bakterielle Infektionen verwendet werden darf, eben weil es nicht antibiotisch wirksam ist. Das wiederum schließt den Kreis zu den Ausführungen von Herrn Augustin. Das liegt einzig und allein daran, dass der Großteil der Rosazea-Patienten sterile Pusteln hat und keine bakteriell infizierten, superinfizierten Pusteln auf der Haut zeigt. Das liegt in der Pathophysiologie der Erkrankung begründet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? Keine mehr. Anmerkungen? – Bitte schön, Herr Ecker.

Herr Dr. Ecker (Galderma): Ich möchte zur Therapiedauer ausführen, wo wir das Problem sehen. Üblicherweise wird in der Nutzenbewertung die maximale Therapiedauer nach Fachinformation angesetzt. Ist in der Fachinformation keine maximale Dauer gegeben, dann wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angesetzt, also die Dauertherapie. Das kann man so in einer Vielzahl von Nutzenbewertungen nachlesen. In diesem Fall haben wir in der Fachinformation für Ivermectin als maximale Therapiedauer vier Monate. Entsprechend wurden auch vier Monate angesetzt. Für Doxycyclin 40 mg, also Oraycea, findet sich in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer. Entsprechend wäre also von einer Dauertherapie auszugehen. In der Nutzenbewertung wurden dagegen sechs Wochen verwendet, und diese sechs Wochen finden sich wiederum in der Fachinformation, allerdings nicht als maximale Dauer, sondern als Zeit, nach der das Ansprechen des Patienten evaluiert werden soll und nach der gegebenenfalls die Therapie abubrechen ist. Das heißt, wir haben hier eine minimale Dauer. Patienten, die ansprechen, werden länger als diese sechs Wochen behandelt werden. In der Fachinformation von Azelainsäure ist ebenfalls keine maximale Therapiedauer gegeben. Es wäre also eigentlich wieder von einer Dauertherapie auszugehen. In der Fachinformation findet sich ebenfalls eine minimale Therapiedauer wieder, also eine Dauer, nach der das Ansprechen geprüft werden soll. Im Prinzip besteht also die gleiche Situation wie bei Oraycea, nur dass jetzt wieder eine andere Dauer herangezogen wurde, nämlich die Dauer der Zulassungsstudie.

Im Endeffekt haben wir also drei Wirkstoffe, und wir haben die Therapiedauer auf drei unterschiedliche Art und Weisen bestimmt. Unseres Erachtens passen die Ergebnisse nicht zusammen. Das Vorgehen ist auch inkonsistent zu dem üblichen Vorgehen in der frühen Nutzenbewertung.

Bei Metronidazol – auch das kann ich vielleicht noch kurz ausführen; Sie hatten das vorhin schon erwähnt – ist das Problem, dass wir unterschiedliche Fachinformationen mit sehr unterschiedlichen Texten haben, insbesondere bezüglich der Dauer. Es gibt eine Fachinformation, in der gibt es überhaupt keine Angabe einer maximalen Dauer, also wäre da eigentlich auch die Dauertherapie anzusetzen, in anderen Fällen findet man sieben Monate, und in einer einzigen Fachinformation ist als Therapiedauer vier Wochen angegeben. In anderen Fällen hat der G-BA in der Vergangenheit alle Therapieoptionen berücksichtigt. Hier in dieser Nutzenbewertung wurde dagegen eine einzige dargestellt, und das ist ausgerechnet die, die mit den vier Wochen so ungewöhnlich kurz ist. Dabei kann das zugrunde liegende Produkt kaum als repräsentativ gesehen werden, schon allein deshalb, weil auf das Produkt kaum Verordnungen entfallen, es sind weniger als zwei Prozent der Verordnungen, das heißt, 98 Prozent der Verordnungen entfallen auf Produkte, die auch länger verordnet werden können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich will nur der guten Ordnung halber für das Protokoll sagen, dass Sie auch ausgeführt haben, dass die angegebenen Werte zum täglichen Verbrauch nicht den von Ihnen auf schriftliche Anfrage genannten Werten entsprechen. Hier waren 0,5 g bis 1 g angegeben, und Sie hatten 0,64 g bis 0,75 g. In einer weiteren Studie werden 0,94 g genannt. Dann hatten Sie auch noch darauf hingewiesen, dass die Therapiekosten zu der Azelainsäure nicht nachvollziehbar sind, weil hier eine N3-Packung mit zweimal 50 g in der Kostendarstellung auftaucht. Sie haben ausgeführt, in der Praxis würde der Arzt die Therapie gemeinhin mit einer N1-Packung beginnen und dann weitere Verordnungen vom Ansprechen des Patienten abhängig machen. Ich sage dies einfach, damit die Punkte, die Sie gerade nicht referiert haben, im Protokoll entsprechend vermerkt sind.

Weitere Anmerkungen, Fragen? – Keine mehr. Dann gibt es für die Stellungnehmer Gelegenheit, aus Ihrer Sicht zusammenfassend zu würdigen, was in der letzten Dreiviertelstunde erörtert worden ist. Wer macht das? – Herr Stolskij.

Herr Stolskij (Galderma): Ich glaube, wir haben die wesentlichen Punkte gestreift. Wie gesagt, uns wäre sehr daran gelegen, wenn Sie noch einmal die hochdosierten Doxycycline anschauen könnten, die unseres Erachtens weder medizinisch sinnvoll noch regulatorisch zugelassen sind und somit als zweckmäßige Vergleichstherapie ausscheiden sollten. Auch wäre uns sehr daran gelegen, wenn die Berechnung der Therapiedauern vor allem bei den Metronidazolen eine größere Konsistenz hätte, und sind dementsprechend gespannt auf die Nutzenbewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei Sie selbstverständlich vorwegstellen, dass Sie grundsätzlich davon ausgehen, dass hier eine Nutzenbewertung überhaupt nicht angezeigt, weil rechtlich nicht geboten wäre. Auch dies nur der guten Ordnung halber, damit nicht durch die Einlassung zur Sache der Eindruck entstehen könnte, als hätten Sie sich mit dem Ersten schon streitlos abgefunden.

(Herr Stolskij (Galderma): Das wollte ich Ihnen überlassen!)

– Danke, dass Sie mir das überlassen haben. – Dann bedanke ich mich, dass Sie hier waren.
Wir können diese Anhörung schließen.

Schluss der Anhörung: 14.43 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: 2015-06-01-D-170 Ivermectin

Stand: August 2015

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

Ivermectin zur topischen Behandlung entzündlicher Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht II</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet:
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>nicht angezeigt</i>
Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	<i>es liegen keine Beschlüsse vor</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Soolantra®	Soolantra wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea.
topisch	
Metronidazol D06BX01 z.B. Metrocreme®	Zur Anwendung auf der Haut bei mäßig ausgeprägter entzündlicher papulo-pustulöser Rosazea.
Azelainsäure D10AX03 z.B. Skinoren 15% Gel®	Zur Linderung bei leichter bis mittelschwerer, papulopustulöser Akne des Gesichtes. Zur äußerlichen Behandlung der papulopustulösen Rosazea.
systemisch	
Doxycyclin J01AA02 generisch	Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Acne vulgaris und Rosacea.
Minocyclin J01AA08 generisch	Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea.
Tetracyclin J01AA07 generisch	Infizierte schwere Formen der Akne vulgaris sowie Rosacea, wenn eine systemische antibiotische Therapie erforderlich ist.
Azithromycin J01FA10 generisch	[...] leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut....
Clarithromycin J01FA09	[...] leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut

generisch	
Clindamycin J01FF01 generisch	Infektionen der Haut...
Ichthyol®-Natrium D11AX z.B. Ichtraletten	Rosacea, auch mit Seborrhoe

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformation

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Rosazea**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **06.07.2015** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), arztbibliothek.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **48** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **22** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **3** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HRQOL	Health-related quality of life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

Es konnten keine IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse identifiziert werden.

Cochrane Reviews

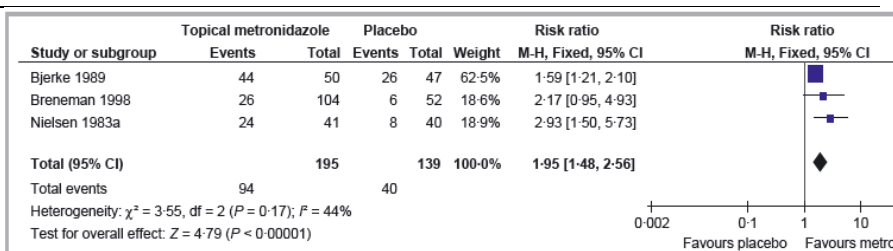
van Zuuren EJ, 2015: [3] Interventions for rosacea	1. Fragestellung To assess the efficacy and safety of treatments for rosacea. Review question: Which treatments are effective for rosacea? 2. Methodik Population: People older than 19 years with moderate to severe rosacea (diagnosed clinically). Intervention: Any type of intervention used, either alone or in combination Komparator: placebo, no treatment or active treatment Endpunkte: <i>Primary outcomes:</i> Change in health-related quality of life (HRQOL) at end of study, Participant-assessed changes in rosacea severity at end of study, Proportion of participants who reported an adverse event throughout the study period; <i>Secondary outcomes:</i> Physician-assessed changes in rosacea severity (physician's global assessment of rosacea severity at end of study, assessment of erythema or telangiectasia, or both, at end of study, reduction in lesion counts (treatment success defined as greater than 50% reduction in lesion counts), time needed until improvement of the skin lesions, duration of remission), change in HRQOL, participant-reported improvement of rosacea, proportion of participants who reported an adverse event, physician's global assessment of improvement of rosacea, assessment of erythema or telangiectasia, or both, reduction in lesion counts, time needed until improvement of the skin lesions, duration of remission Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 07/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 106 RCTs (n= 13,631) Qualitätsbewertung der Studien: Two review authors independently assessed risk of bias using the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias as described in Chapter 8, section 8.5 in the <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>. Only 12 of the studies met all of the criteria across all of the domains in the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias, and therefore these studies were considered to be at 'low risk of bias' (plausible bias unlikely to seriously alter the results). Almost half of the studies (57) were categorised as 'unclear risk of bias' (plausible bias that raised some doubt about the results) because one or more criteria were assessed as unclear, and the remaining 37 studies were assessed as 'high risk of bias' (plausible bias that seriously weakened confidence in the results) because one or more of the criteria were not met. Quality of the evidence: We rated the quality of the evidence for several outcomes as very low to high. There was high
---	---

	quality evidence for azelaic acid, topical ivermectin, brimonidine, doxycycline and isotretinoin. The lower quality evidence for other treatments was mostly because there were few people in the studies, making the results less precise, and the lack of blinding (people knew which treatments they were receiving).
	3. Ergebnisdarstellung (Summary of findings for the main comparison siehe Anhang) 11 categories of interventions: topical metronidazole (n=15); topical azelaic acid (7); topical brimonidine (6); topical ivermectin (2); topical metronidazole, azelaic acid or other topical treatments, or both (35); oral antibiotics (10); oral antibiotics combined with topical treatments (6); oral antibiotics compared with topical antibiotics (5); other systemic treatments (10); laser and light-based therapies (7); and other treatments or combined treatments (3) Key results - Most of the treatments appeared to be effective in treating rosacea. - Only 11 assessed changes to quality of life. Almost all studies reported side effects, although this information was often limited. - Studies mostly evaluated changes in the number of pimples and pustules, and redness. - Only five studies included ocular rosacea. - None included the rare variant called 'granulomatous rosacea'. <i>Topical treatments:</i> - Two separate treatments, metronidazole and azelaic acid, were effective and safe in reducing rosacea symptoms. Improvements tended to appear after three to six weeks. With metronidazole, very few people experienced mild itching, skin irritation and dry skin. - For some, azelaic acid caused mild burning, stinging or irritation. Ivermectin, a new treatment, was more effective than placebo and slightly more effective than metronidazole. - Another newly registered treatment called brimonidine, especially for reducing redness, was shown to work up to 12 hours after being applied. <i>Oral treatments:</i> - Antibiotics such as tetracycline, a low dose of doxycycline or a low dose of minocycline reduced the number of pimples and pustules. - Low dose doxycycline (40mg) was likely as effective as 100 mg, but with much fewer side effects of diarrhoea and nausea. Azithromycin may be as effective as 100 mg doxycycline, but only one study addressed this treatment and better quality studies are needed to confirm this. - A low dose of isotretinoin (0.3 mg/kg), a vitamin A-related

	drug, appeared to be slightly more effective than 50-100 mg doxycycline for treating pimples and pustules. • However, extra precautions need to be taken regarding contraception in women of childbearing age as this drug is known to cause malformations in the foetus. <i>Light-based therapies:</i> • Laser therapy and intense pulsed light therapy were both effective for the treatment of telangiectasia, but the studies examining these treatments only reported limited data. <i>Rosacea of the eyes or eyelids, or both (ocular rosacea):</i> • Better quality studies are required on ocular rosacea, though ciclosporin 0.05% ophthalmic emulsion appeared to be more effective than artificial tears.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren There was high quality evidence to support the effectiveness of topical azelaic acid, topical ivermectin, brimonidine, doxycycline and isotretinoin for rosacea. Moderate quality evidence was available for topical metronidazole and oral tetracycline. There was low quality evidence for low dose minocycline, laser and intense pulsed light therapy and ciclosporin ophthalmic emulsion for ocular rosacea. Time needed to response and response duration should be addressed more completely, with more rigorous reporting of adverse events. Further studies on treatment of ocular rosacea are warranted.

Systematische Reviews

van Zuuren EJ, 2011: [2] Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review	1. Fragestellung The aim of this review was to assess the evidence for the efficacy and safety of treatments for rosacea.
	2. Methodik Population: people with moderate to severe rosacea Intervention: topical metronidazole, oral antibiotics, topical azelaic cream or gel, topical benzoyl peroxide and/or combined with topical antibiotics, sulphacetamide/sulphur, and others Komparator: placebo or active treatment Endpunkte: primary outcomes: impact on quality of life and participant-assessed changes in rosacea severity; Secondary outcomes: physician-assessed changes in rosacea severity, drop-out rates and adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 02/2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 58 (n= 6633 participants) Qualitätsbewertung der Studien: The review authors independently assessed risk of bias in the included studies using the Cochrane Collaboration's domain-based evaluation tool as described in Chapter 8, Section 8.5, in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Only three of the studies met all of the criteria across all of the domains in the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias, and therefore these studies were considered to be at 'low risk of bias' (plausible bias unlikely to seriously alter the results).^{17,18} Thirty studies were categorized as 'unclear risk of bias' (plausible bias that raises some doubt about the results) because one or more criteria were assessed as unclear, while the remaining 25 studies were assessed as 'high risk of bias' (plausible bias that seriously weakens confidence in the results) because one or more of the criteria were not met.
	3. Ergebnisdarstellung <i>Studies with only topical metronidazole:</i> • Fourteen trials provided data on the effectiveness of topical metronidazole (three studies could be pooled) • Topical metronidazole was more effective than placebo and the results were both statistically significant [relative risk (RR) 1.95, 95% confidence interval (CI) 1.48–2.56] and clinically important. <i>Physician's Global Evaluation of improvement of rosacea:</i>

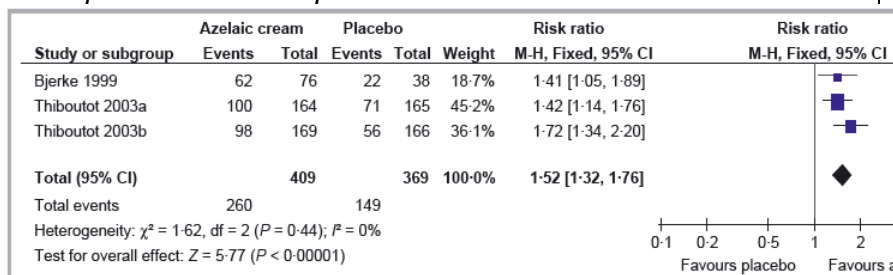


- no statistically significant differences between the two concentrations of topical metronidazole (0.75% and 1%), or comparisons using different vehicles and topical metronidazole was also shown to be effective in maintaining remission.
- no significant differences in the number of dropouts and adverse events across the intervention groups in these studies

Studies with only azelaic acid

- Six studies evaluated the effect of azelaic acid out of which three studies compared the effectiveness of azelaic acid vs. placebo
- Pooled participant-assessed data from these studies indicated an improvement in rosacea severity rate of complete remission or marked improvement of 70–80% in the azelaic acid group compared with 50–55% in the placebo group (RR 1.52, 95% CI 1.32–1.76)

Participant-assessed improvement of rosacea:



- no statistically significant difference during maintenance phase between the azelaic acid group and vehicle-only group

Studies comparing topical metronidazole and azelaic acid

- Three studies provided data for this comparison, one of which had a within-patient study design; therefore pooling of data with the other two studies was not possible.
- In two of the studies there was no statistically significant difference between the treatment groups in the patient-assessed outcomes

Studies with other topical treatments:

- most of these studies were judged to be at high risk of bias and had skewed or unusable data

Studies with laser- and/or light-based treatment

- one study the effectiveness of dual-wavelength 595-nm

	pulsed-dye laser (PDL) and 1064 nm Nd:YAG was investigated, but this was only on the nose • another study (PDL vs. intense pulsed light therapy vs. control) the data were limited and unusable 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Although the majority of included studies were assessed as being at high or unclear risk of bias, there was some evidence to support the effectiveness of topical metronidazole, azelaic acid and doxycycline (40 mg) in the treatment of moderate to severe rosacea, and ciclosporin 0.05% ophthalmic emulsion for ocular rosacea. Further well-designed, adequately powered randomized controlled trials are required.
van Zuuren EJ, 2015: [1] Interventions for rosacea: abridged updated Cochrane systematic review including GRADE assessments	<i>Siehe Cochrane Review van Zuuren, 2015</i>

Leitlinien

Es konnten keine adäquaten Leitlinien identifiziert werden.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 02.07.2015**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Rosacea] explode all trees
#2	rosacea* or rhinophyma* or (pyoderma next faciale):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	#1 or #2
#4	#1 or #2 Publication Year from 2010 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 02.07.2015

#	Suchfrage
#1	rosacea[MeSH Terms]
#2	((rosacea*[Title/Abstract]) OR rhinophyma*[Title/Abstract]) OR pyoderma faciale[Title/Abstract]
#3	(#1) OR #2
#4	(#3) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#5	(#3) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
#6	(#4) OR #5
#7	(#6) AND ("2010/07/01"[PDAT] : "2015/07/02"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.07.2015

#	Suchfrage
#1	rosacea[MeSH Terms]
#2	((rosacea*[Title/Abstract]) OR rhinophyma*[Title/Abstract]) OR pyoderma faciale[Title/Abstract]
#3	(#1) OR #2
#4	(#3) AND (((((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title] OR consensus[Title]))
#5	(#4) AND ("2010/07/01"[PDAT] : "2015/07/02"[PDAT])

Anhang

Summary of findings for the main comparison

Summary of findings 1: Metronidazole compared to placebo for rosacea

Metronidazole compared to placebo for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Metronidazole Comparison: Placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Metronidazole				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity	See comment	See comment	Not estimable	252 (3 studies ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ²	Bjerke 1989 RR 1.68, 95% CI 1.25 to 2.28; P = 0.0007, Nielsen 1983a RR 3.05, 95% CI 1.57 to 5.94; P = 0.001, Bleicher 1987 (within-participant study) RR 7. These are clinically important improvements
Proportion of participants with adverse event	161 per 1000	191 per 1000 (151 to 243)	RR 1.19 (0.94 to 1.51)	1773 (6 studies ³)	⊕⊕⊕⊕ high	Most instances of these adverse events were mild and consisted of pruritus, skin irritation and dry skin
Physician-assessed improvement in rosacea severity	288 per 1000	570 per 1000 (371 to 869)	RR 1.98 (1.29 to 3.02)	334 (3 studies ⁴)	⊕⊕⊕○ moderate ^{2,5}	The results are both statistically significant and clinically important

Assessment of erythema or telangiectasia	See comment	See comment	Not estimable	602 (7 studies ⁶)	⊕⊕⊕○ moderate ^{5,7}	In the separate studies (but not in Bitar 1990) there was a greater reduction of erythema in the groups treated with metronidazole, but data were inadequately reported. Except in Koçak 2002 data were adequately reported with a MD of -1.40 (95% CI -2.47 to -0.33; P = 0.01) in favour of metronidazole
Lesion count	See comment	See comment	Not estimable	1964 (8 studies ⁸)	⊕⊕⊕○ moderate ⁷	No SDs reported, data were skewed but appeared to support data of physician-assessed improvement
Time needed until improvement of the skin lesions	See comment	See comment	Not estimable	514 (5 studies ⁹)	⊕⊕⊕⊕ high	Based on interim data improvement started around four weeks
Duration of remission	409 per 1000	205 per 1000 (102 to 405)	RR 0.50 (0.25 to 0.99)	88 (1 study ¹⁰)	⊕⊕⊕○ moderate ^{11,12}	9/44 in metronidazole group relapsed, versus 18/44 in vehicle group during six months follow-up

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Bjerke 1989, Nielsen 1983a, Bleicher 1987

² Downgraded one level due to serious imprecision (wide confidence intervals)

³ Beutner 2005, Bitar 1990, Bjerke 1989, Breneman 1998, Koçak 2002, Nielsen 1983a

⁴ Bjerke 1989, Breneman 1998, Nielsen 1983a

⁵ Although for two studies the sequence generation and allocation concealment was unclear (Bjerke 1989 and Nielsen 1983a), the blinding was ensured for both Bleicher 1987 and Nielsen 1983a, and stated as double-blind for Bjerke 1989 and therefore we considered it unlikely that this would have an impact on this outcome assessment and decided only to downgrade for imprecision

⁶ Bitar 1990, Bjerke 1989, Bleicher 1987, Breneman 1998, Dahl 1998, Koçak 2002, Nielsen 1983a

⁷ Downgraded one level due to serious imprecision (small sample sizes in the individual studies, pooling not possible due to missing SDs)

⁸ Beutner 2005, Bitar 1990, Bjerke 1989, Bleicher 1987, Breneman 1998, Dahl 1998, Koçak 2002, Nielsen 1983a

⁹ Bitar 1990, Bjerke 1989, Bleicher 1987, Breneman 1998, Nielsen 1983a

¹⁰ Dahl 1998

¹¹ Although we judged the domains for sequence generation, allocation concealment as unclear and the method of blinding of participants and physicians was not reported, there was no attrition bias nor selective reporting and therefore we concluded there was no serious risk of bias for this outcome assessment

¹² Downgraded one level due to serious imprecision (low sample size, optimal sample size is not met)

Summary of findings 2: Azelaic acid versus placebo for rosacea

Azelaic acid compared to placebo for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Azelaic acid Comparison: Placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Azelaic acid				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity Marked improvement to complete remission on Likert scale	421 per 1000	636 per 1000 (552 to 733)	RR 1.46 (1.30 to 1.63)	1179 (4 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	This is a clinically important improvement in favour of azelaic acid
Proportion of participants with adverse event	See comment	See comment	Not estimable	1245 (5 studies ²)	⊕⊕⊕⊕ high	Bjerke 1999 RR 1.00, 95% CI 0.62 to 1.62; P = 0.02, Carmichael 1993 (within-participant) 24/33 on the azelaic acid side and 19/33 on placebo side, Draelos 2013a RR 2.39, 95% CI 1.12 to 5.09; P = 0.02, Thiboutot 2003a and Thiboutot 2003b 18% and 8% respectively for azelaic acid

						treated groups and limited to no data for the placebo groups
Physician-assessed improvement in rosacea severity	497 per 1000	655 per 1000 (586 to 730)	RR 1.32 (1.18 to 1.47)	1179 (4 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	Data for these assessments from four studies illustrated that azelaic acid was more effective than placebo
Assessment of erythema or telangiectasia	See comment	See comment	Not estimable	1245 (5 studies ²)	⊕⊕⊕⊕ high	Decrease in erythema in groups treated with azelaic acid ranged from 44% to 47.9% and for placebo from 28% to 37.9%, telangiectasia minimal changes. SDs missing
Lesion count	The mean lesion count in the control group was -9.5 inflammatory lesions	The mean lesion count in the control group was 3.90 lower (5.87 to 1.93 lower)		401 (1 study ³)	⊕⊕⊕○ moderate ⁴	No SDs were reported in (Bjerke 1999; Thiboutot 2003a; Thiboutot 2003b) and data were skewed in Carmichael 1993. All four studies showed a greater reduction in lesions in azelaic acid treated groups (see Analysis 2.3)
Time needed until improvement of the skin lesions	See comment	See comment	Not estimable	1245 (5 studies ²)	⊕⊕⊕⊕ high	This was not a pre-specified outcome, but all studies showed clear improvement after three to six weeks
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Bjerke 1999, Draelos 2013a, Thiboutot 2003a, Thiboutot 2003b

² Bjerke 1999, Carmichael 1993, Draelos 2013a, Thiboutot 2003a, Thiboutot 2003b

³ Draelos 2013a

⁴ Downgraded one level due to serious imprecision (wide confidence interval)

Summary of findings 3: Topical ivermectin compared to placebo for rosacea

Topical ivermectin compared to placebo for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Topical ivermectin Comparison: Placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Topical ivermectin				
HRQOL DLQI and RosaQoL	See comment	See comment	Not estimable	1371 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	Although data were statistically significant in favour of ivermectin, the clinical importance is unclear as MID in reduction of DLQI score was not reached and the MID is not yet established for RosaQoL. ²
Participant-assessed improvement in rosacea severity Likert scale, good to excellent improvement	See comment	See comment	Not estimable	1371 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	RR 1.78, 95% CI 1.50 to 2.11 (Stein 2014a), RR 1.92, 95% CI 1.59 to 2.32 (Stein 2014b). Both studies showed a statistically significant and clinically important improvement in favour of topical ivermectin
Proportion of participants with adverse event	See comment	See comment	Not estimable	1371 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	RR 0.54, 95% CI 0.29 to 1.01 (Stein 2014a), RR 1.00, 95% CI 0.55 to 1.82 (Stein 2014b)

Physician-assessed improvement in rosacea severity Investigator's Global Assessment of clear or almost clear	See comment	See comment	Not estimable	1371 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	RR 3.30, 95% CI 2.27 to 4.79 (Stein 2014a), RR 2.10, 95% CI 1.57 to 2.81 (Stein 2014b). The results of both studies are in concordance with the assessments of the participants
Assessment of erythema or telangiectasia - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Lesion count	See comment	See comment	Not estimable	1371 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	MD -8.40, 95% CI -9.93 to -6.87 (Stein 2014a), MD -8.90, 95% CI -10.45 to -7.35 (Stein 2014b). Both of these differences are statistically significant and clinically important
Time needed until improvement of the skin lesions	See comment	See comment	Not estimable	1371 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	Improvement in both studies was seen after four weeks
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Stein 2014a, Stein 2014b

Summary of findings 4: Topical brimonidine compared to vehicle for rosacea

Topical brimonidine compared to vehicle for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Topical brimonidine Comparison: Vehicle						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Topical brimonidine				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity Patient Satisfaction Assessment - grade 2 improvement	See comment	See comment	Not estimable	553 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	At 3 hours RR 2.21, 95% CI 1.52 to 3.22 (Fowler 2013a) and RR 2.00, 95% CI 1.33 to 3.01 (Fowler 2013b). At each time point in both studies brimonidine was shown to be more effective than vehicle in an improvement which was statistically significant
Proportion of participants with adverse event	See comment	See comment	Not estimable	553 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	RR 1.17, 95% CI 0.79 to 1.74 (Fowler 2013a), RR 1.40, 95% CI 0.97 to 2.02 (Fowler 2013b). Adverse events were mild and transient

Physician-assessed improvement in rosacea severity - not reported	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No reporting of data other than ‘ ‘ No aggravations in the severity of IGA were observed”
Assessment of erythema or telangiectasia Clinician Erythema Assessment - grade 2 improvement	See comment	See comment	Not estimable	553 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	At 3 hours RR 2.82, 95% CI 1.85 to 4.30 (Fowler 2013a), RR 1.78, 95% CI 1.25 to 2.55 (Fowler 2013b)
Lesion count - not reported	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No reporting of data other than ‘ ‘ No aggravations in the severity of lesion counts were observed”
Time needed until improvement of the skin lesions	See comment	See comment	Not estimable	553 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	Improvement was seen within 30 min
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	There was no rebound or worsening of erythema after treatment cessation in comparison to baseline assessments

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Fowler 2013a, Fowler 2013b

Summary of findings 5: Topical azelaic acid compared to topical metronidazole for rosacea

Topical azelaic acid compared to topical metronidazole for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Topical azelaic acid Comparison: Topical metronidazole						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Topical metronidazole	Topical azelaic acid				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity	See comment	See comment	Not estimable	491 (3 studies ¹)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	RR 1.23, CI 95% 1.04 to 1.44; P = 0.01 (Elewski 2003), RR 1.00, 95% CI 0.83 to 1.21 (Wolf 2006), Maddin 1999 (within-participant) authors report P = 0.02 in favour of azelaic acid
Proportion of participants with adverse event	See comment	See comment	Not estimable	491 (3 studies ¹)	⊕⊕○○ low ^{2,4}	RR 3.64, 95% CI 1.81 to 7.31; P = 0.0003 (Elewski 2003), RR 0.74, 95% CI 0.52 to 1.07 (Wolf 2006). In Maddin 1999 1 participant reported stinging on azelaic acid treated site
Physician-assessed improvement in rosacea severity	See comment	See comment	Not estimable	491 (3 studies ¹)	⊕⊕○○ low ^{2,5}	RR 1.26, 95% CI 1.03 to 1.53; P = 0.02 (Elewski 2003), RR 1.05, 95% CI 0.79 to 1.39 (Wolf 2006)

						, Maddin 1999 score 2.7 (SD 1.0) versus 3.1 (SD 1.0) (higher is worse)
Assessment of erythema or telangiectasia	See comment	See comment	Not estimable	491 (3 studies)	⊕⊕○○ low ^{2,6}	RR 1.35, 95% CI 1.05 to 1.75; P = 0.02 (Elewski 2003), RR 0.99, 95% CI 0.69 to 1.42 (Wolf 2006), in Maddin 1999 the participants and physicians had contradictory judgements
Lesion counts	See comment	See comment	Not estimable	491 (3 studies ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ²	No SDs were reported, all three studies demonstrated a clinically important reduction in lesion count in both treatment arms
Time needed until improvement of the skin lesions	See comment	See comment	Not estimable	491 (3 studies ¹)	See comment	Improvement for both arms was seen after four to six weeks in all three studies
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ [Elewski 2003](#), [Maddin 1999](#), [Wolf 2006](#)

² Downgraded one level due to serious risk of bias (all three studies stated to be double-blind, but method of blinding was not described)

³ Downgraded one level due to serious inconsistency (Elewski 2003 and Wolf 2006 no statistically significant difference (severe heterogeneity unexplained ($I^2 > 60\%$), and the 95% CIs do overlap but lead to different interpretation of the effect estimate, but in Maddin 1999 azelaic was more effective)

⁴ Downgraded one level due to serious inconsistency (statistically significant difference in participants reporting adverse events in Elewski 2003 (in favour of metronidazole), not confirmed in Wolf 2006 (severe heterogeneity unexplained ($I^2 > 60\%$ and the 95% CIs did not overlap))

⁵ Downgraded one level due to serious inconsistency (no statistically significant difference in Wolf 2006, but in Elewski 2003 and Maddin 1999 azelaic acid is more effective, severe heterogeneity unexplained and the 95% CI do overlap but lead to different interpretation of the effect estimate)

⁶ Downgraded one level due to inconsistency (no statistically significant difference in Wolf 2006, but in Elewski 2003 and Maddin 1999 azelaic acid is more effective according to physicians (but metronidazole is more effective according to participants in Maddin 1999)

Summary of findings 6: Topical ivermectin compared to topical metronidazole for rosacea

Topical ivermectin compared to topical metronidazole for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Topical ivermectin Comparison: Topical metronidazole						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Topical metronidazole	Topical ivermectin				
HRQOL DLQI, proportion of participants that reported at end of study that rosacea had no impact on QoL	640 per 1000	711 per 1000 (647 to 775)	RR 1.11 (1.01 to 1.21)	962 (1 study ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	Reduction in DLQI was 5.18 in ivermectin group and 3.92 in metronidazole group (both meeting minimal important difference)
Participant-assessed improvement in rosacea severity Likert scale - good to excellent improvement	748 per 1000	853 per 1000 (800 to 912)	RR 1.14 (1.07 to 1.22)	962 (1 study ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	This is a statistically significant difference and in concordance with the results on number of participants that experienced no deleterious effect on their quality of life
Proportion of participants with adverse event	8 per 1000	19 per 1000 (6 to 61)	RR 2.28 (0.71 to 7.35)	962 (1 study ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ²	
Physician-assessed improvement in rosacea severity	754 per 1000	852 per 1000 (799 to 905)	RR 1.13 (1.06 to 1.20)	962 (1 study ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	These assessments are consistent with the assessments of the participants

Assessment of erythema or telangiectasia - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Lesion count	The mean lesion count in the control groups was -23.60 inflammatory lesions	The mean lesion count in the intervention groups was 4.10 lower (5.18 to 3.02 lower)		962 (1 study ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	Both treatments showed clinically important reductions in lesion counts
Time needed until improvement of the skin lesions	See comment	See comment	Not estimable	962 (1 study ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	This was not a predefined outcome, but clear improvement could be seen for both treatment arms around six weeks
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.						

¹ Taieb 2015

² Downgraded one level due to serious imprecision (wide confidence interval due to low occurrence of events)

Summary of findings 7: Ciclosporin ophthalmic emulsion 0.05% compared to artificial tears for ocular rosacea

Ciclosporin ophthalmic emulsion 0.05% compared to artificial tears for ocular rosacea						
Patient or population: Participants with ocular rosacea Intervention: Ciclosporin ophthalmic emulsion 0.05% Comparison: Artificial tears						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Artificial tears	Ciclosporinophthalmic emulsion 0.05%				
HRQOL Ocular Surface Disease Index (scale 0 to 100, 100 worst)	The mean OSDI in the control group was 16.9	The mean OSDI in the intervention group was 8.6 lower (15.42 to 1.78 lower)		37 (1 study ¹)	⊕⊕○○ low ²	The difference between change scores at end of study equates to a moderate improvement in quality of life in favour of ciclosporin ophthalmic emulsion
Participant-assessed improvement in rosacea severity - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Proportion of participants with adverse event			RR 2.32 (0.10 to 53.42)	37 (1 study ¹)	⊕⊕○○ low ²	
Physician-assessed improvement in rosacea severity Schirmer score	The mean physician-assessed improvement in rosacea severity in the control group was -1.4	The mean physician-assessed improvement in rosacea severity in the intervention group was 4.1 higher (1.66 to 6.54 higher)		37 (1 study ¹)	⊕⊕○○ low ²	

Assessment of erythema or telangiectasia - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Lesion count - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Time needed until improvement of the skin lesions - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ [Schechter 2009](#)

² Downgraded two levels due to very serious imprecision (very wide confidence interval due to low sample size, optimal information size is not met)

Summary of findings 8: Clindamycin phosphate 1.2% + tretinoin 0.025% gel compared to placebo for rosacea

Clindamycin phosphate 1.2% + tretinoin 0.025% gel compared to placebo for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Clindamycin phosphate 1.2% + tretinoin 0.025% gel Comparison: Placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Clindamycin phosphate 1.2% + tretinoin 0.025% gel				
HRQOL RosaQoL	See comment	See comment	Not estimable	83 (1 study ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ²	No mean scores were provided, only percentages of participants that had improved per item on the 21 survey items, no statistically significant difference for any item
Participant-assessed improvement in rosacea severity - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Proportion of participants with adverse event	275 per 1000	674 per 1000 (390 to 1000)	RR 2.45 (1.42 to 4.23)	83 (1 study ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ³	Worsening of rosacea, facial scaling, as well as dry skin were reported most often in the active treatment group

Physician-assessed improvement in rosacea severity PGA as defined by Wilkin 2004	See comment	See comment	Not estimable	83 (1 study ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ²	None of the primary features of the PGA showed statistically significant differences between the treatment groups except for oedema in favour of placebo
Assessment of erythema or telangiectasia	150 per 1000	257 per 1000 (105 to 627)	RR 1.71 (0.70 to 4.18)	83 (1 study ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ³	RR 1.71 (95% CI 0.70 to 4.18) refers to erythema. Telangiectasia RR 2.42, 95% CI 0.95 to 6.17
Lesion count	The mean lesion count in the control group was -3.13 inflammatory lesions	The mean lesion count in the intervention group was 3.96 higher (1.28 lower to 9.20 higher)		83 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ³	
Time needed until improvement of the skin lesions - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	There was no improvement
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Chang 2012

² Downgraded one level due to serious imprecision (low sample size, optimal sample size is not met)

³ Downgraded one level due to serious imprecision (wide confidence interval due to low sample size, optimal sample size is not met)

Summary of findings 9: Tetracycline compared to placebo for rosacea

Tetracycline compared to placebo for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Tetracycline Comparison: Placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Tetracycline				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity	474 per 1000	701 per 1000 (403 to 1000)	RR 1.48 (0.85 to 2.57)	39 (1 study ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ²	
Proportion of participants with adverse event	53 per 1000	50 per 1000 (3 to 744)	RR 0.95 (0.06 to 14.13)	39 (1 study ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ²	Only one adverse event was reported in each group, diarrhoea in the tetracycline group, maculopapular rash in the placebo group
Physician-assessed improvement in rosacea severity	See comment	See comment	Not estimable	107 (2 studies ³)	⊕⊕⊕○ moderate ²	RR 4.04, 95% CI 1.66 to 9.83; P = 0.002 (Marks 1971) and RR 1.72, 95% CI 1.18 to 2.50; P = 0.005 (Sneddon 1966)
Assessment of erythema or telangiectasia	See comment	See comment	Not estimable	39 (1 study ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ⁴	There were no significant changes in erythema (Marks 1971)

Lesion count	The mean lesion count in the control group was 1.41 inflammatory lesions	The mean lesion count in the intervention group was 14.64 lower		39 (1 study ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ⁵	Crude MD -14.64 but skewed data (Marks 1971)
Time needed until improvement of the skin lesions - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.						

¹ Marks 1971

² Downgraded one level due to serious imprecision (wide confidence interval due to low sample size, optimal sample size is not met)

³ Marks 1971 and Sneddon 1966

⁴ Downgraded one level due to serious imprecision (low sample size, optimal sample size is not met)

⁵ Downgraded one level due to serious imprecision (skewed data and low sample size, optimal sample size is not met)

Summary of findings 10: Doxycycline 40 mg compared to placebo for rosacea

Doxycycline 40 mg compared to placebo for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Doxycycline 40 mg Comparison: Placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Doxycycline 40 mg				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Proportion of participants with adverse event	See comment	See comment	Not estimable	537 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	RR 1.14, 95% CI 0.85 to 1.53 (Del Rosso 2007a) and RR 1.27, 95% CI 1.04 to 1.55 (Del Rosso 2007b)
Physician-assessed improvement in rosacea severity Investigator's Global Assessment, two point improvement	See comment	See comment	Not estimable	537 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	RR 1.77, 95% CI 1.24 to 2.52; P = 0.002 (Del Rosso 2007a) and RR 1.41, 95% CI 0.87 to 2.29 (Del Rosso 2007b) and IGA score of 0 or 1 RR 1.59, 95% CI 1.02 to 2.47; P = 0.04 (Del Rosso 2007a) and RR 2.37, 95% CI 1.12 to 4.99; P = 0.02 (Del Rosso 2007b)

Assessment of erythema or telangiectasia Clinician's Erythema Assessments scale 0 to 4	See comment	See comment	Not estimable	537 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	Mean change in CEA -2.7 (doxycycline group) versus -1.8 (placebo group), investigators report P = 0.017 (Del Rosso 2007a); and -1.4 and -1.2 respectively (Del Rosso 2007b)
Lesion counts Scale from: -4.3 to -11.8	See comment	See comment	Not estimable	537 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ²	MD -5.90, 95% CI -9.37 to -2.43; P = 0.0009 (Del Rosso 2007a) and MD -5.20, 95% CI -8.27 to -2.13; P = 0.0009 (Del Rosso 2007b)
Time needed until improvement of the skin lesions	See comment	See comment	Not estimable	537 (2 studies ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	The steepest changes in graph plots occurred within three weeks in the doxycycline group
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Del Rosso 2007a and Del Rosso 2007b

² Downgraded one level due to serious imprecision (wide confidence interval)

Summary of findings 11: Azithromycin compared to doxycycline 100 mg for rosacea

Azithromycin compared to doxycycline 100 mg for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Azithromycin Comparison: Doxycycline 100 mg						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Doxycycline 100 mg	Azithromycin				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity	800 per 1000	784 per 1000 (616 to 1000)	RR 0.98 (0.77 to 1.25)	67 (1 study ¹)	⊕○○○ very low ^{2,3}	There was no statistically significant difference between the groups, but in both treatment arms the majority of participants considered themselves improved
Proportion of participants with adverse event	67 per 1000	108 per 1000 (21 to 551)	RR 1.62 (0.32 to 8.26)	67 (1 study ¹)	⊕○○○ very low ^{2,4}	
Physician-assessed improvement in rosacea severity - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Assessment of erythema or telangiectasia - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

Lesion counts	The mean lesions count in the control group was 2.34 inflammatory lesions	The mean lesions count in the intervention group was 0 higher		67 (1 study ¹)	⊕○○○ very low ^{2,5}	Lesion count decreased in azithromycin group from 19.24 (SD 9.67) to 1.90 (SD 3.28) at 3 months and for doxycycline from 18.86 (SD 8.95) to 2.34 (SD 3.47). Skewed data
Time needed until improvement of the skin lesions - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Duration of remission	See comment	See comment	Not estimable	67 (1 study ¹)	⊕○○○ very low ^{2,3}	No data on duration of remission, but both groups showed no statistically significant change between the third month of treatment and the second month post-treatment in the mean inflammatory lesion counts

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Akhyani 2008

² Downgraded two levels due to very serious risk of bias (allocation concealment was at high risk of bias, no blinding)

³ Downgraded one level due to serious imprecision (low sample size, optimal sample size is not met, optimal sample size is not met)

⁴ Downgraded one level due to serious imprecision (wide confidence interval due to low sample size, optimal sample size is not met)

⁵ Downgraded one level due to serious imprecision (large SDs and skewed data, low sample size, optimal sample size is not met)

Summary of findings 12: Doxycycline 40 mg + metronidazole 1% gel compared to doxycycline 100 mg + metronidazole 1% gel for rosacea

Doxycycline 40 mg + metronidazole 1% gel compared to doxycycline 100 mg + metronidazole 1% gel for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Doxycycline 40 mg + metronidazole 1% gel Comparison: Doxycycline 100 mg + metronidazole 1% gel						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Doxycycline 100 mg + metronidazole 1% gel	Doxycycline 40 mg + metronidazole 1% gel				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Proportion of participants with adverse event	553 per 1000	138 per 1000 (61 to 299)	RR 0.25 (0.11 to 0.54)	91 (1 study ¹)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	The majority of these adverse events were gastrointestinal complaints
Physician-assessed improvement in rosacea severity Reduction in Investigator's Global Assessment	The mean physician-assessed improvement in rosacea severity in the control group was -1.6	The mean physician-assessed improvement in rosacea severity in the intervention group was 0.00 higher (0.11 lower to 0.11 higher)		91 (1 study ¹)	⊕⊕○○ low ^{2,4}	

Assessment of erythema or telangiectasia Clinician's Erythema Assessment	The mean assessment of erythema or telangiectasia in the control group was -4.0	The mean assessment of erythema or telangiectasia in the intervention group was 0 higher		91 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{2,4}	Reduction in CEA 4.2 in doxycycline 40 mg and 4.0 in doxycycline 100 mg group, investigator's state P = 0.50
Lesion count	The mean lesion count in the control group was -12.2 inflammatory lesions	The mean lesion count in the intervention group was 0.30 lower (3.03 lower to 2.43 higher)		91 (1 study ¹)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	
Time needed until improvement of the skin lesions	See comment	See comment	Not estimable	91 (1 study ¹)	⊕⊕○○ low ^{2,4}	A clear improvement was seen from week four for both groups.
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Del Rosso 2008

² Downgraded one level due to serious risk of selection bias and attrition bias (sequence generation and allocation concealment at unclear risk of bias, high drop-out rate and although ITT analysis judged at unclear risk of bias)

³ Downgraded one level due to serious imprecision (wide confidence interval due to low sample size, optimal sample size is not met)

⁴ Downgraded one level due to serious imprecision (low sample size, optimal sample size is not met)

Summary of findings 13: Doxycycline 40 mg + azelaic acid gel compared to doxycycline 40 mg + metronidazole gel for rosacea

Doxycycline 40 mg + azelaic acid gel compared to doxycycline 40 mg + metronidazole gel for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Doxycycline 40 mg + azelaic acid gel Comparison: Doxycycline 40 mg + metronidazole gel						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Doxycycline 40 mg + metronidazole gel	Doxycycline 40 mg + azelaic acid gel				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity Excellent improvement on a 4-point Likert scale	465 per 1000	489 per 1000 (368 to 651)	RR 1.05 (0.79 to 1.40)	207 (1 study ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	Excellent improvement was reported in approximately half of each intervention group
Proportion of participants with adverse event	69 per 1000	19 per 1000 (4 to 89)	RR 0.27 (0.06 to 1.28)	207 (1 study ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	
Physician-assessed improvement in rosacea severity Investigator's Global Assessment of 0, 1 or 2 (clear to mild)	723 per 1000	781 per 1000 (672 to 918)	RR 1.08 (0.93 to 1.27)	207 (1 study ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	
Clinician's Erythema Assessment - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

Lesion count	The mean lesion count in the control group was -9.4 inflammatory lesions	The mean lesion count in the intervention group was 1.10 lower (4.91 lower to 2.71 higher)	207 (1 study ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ²	
Time needed until improvement	See comment	See comment	207 (1 study ¹)	⊕⊕⊕⊕ high	From four weeks on improvement could be seen for both treatment arms
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment No study addressed this outcome

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Del Rosso 2010

² Downgraded one level due to serious imprecision (wide confidence interval)

Summary of findings 14: Minocycline 45mg compared to minocycline 45mg + azelaic acid gel for rosacea

Minocycline 45 mg compared to minocycline 45 mg + azelaic acid gel for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Minocycline 45 mg Comparison: Minocycline 45 mg + azelaic acid gel						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Minocycline 45 mg + azelaic acid gel	Minocycline 45 mg				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Proportion of participants with adverse event	533 per 1000	368 per 1000 (208 to 651)	RR 0.69 (0.39 to 1.22)	60 (1 study ¹)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	
Physician-assessed improvement in rosacea severity Mean change in Investigator's Global Assessment (Likert scale 0 to 5) . Scale from: 0 to 4	The mean physician-assessed improvement in rosacea severity in the control groups was -2.0 on IGA	The mean physician-assessed improvement in rosacea severity in the intervention groups was 0.00 higher (0.32 lower to 0.32 higher)		60 (1 study ¹)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	
Assessment of erythema or telangiectasia Mean change in CEA scale (Likert scale 0 to 4) . Scale from: 0 to 4	The mean assessment of erythema or telangiectasia in the control group was -4 on CEA	The mean assessment of erythema or telangiectasia in the intervention group was 1.00 higher		60 (1 study ¹)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	

		(0.18 lower to 2.18 higher)				
Lesion count	The mean lesion count in the control group was -12 inflammatory lesions	The mean lesion count in the intervention group was 1.00 higher (0.93 lower to 2.93 higher)		60 (1 study ¹)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	In both groups there was a clinically important reduction in lesion counts of 11.00 (SD 4.49) in the minocycline group and 12.00 (SD 3.00) in the comparator group
Time needed until improvement	See comment	See comment	Not estimable	60 (1 study ¹)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	Improvement was seen in both arms at four weeks
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Jackson 2013

² Downgraded one level due to serious risk of performance and detection bias (blinding was assessed as at unclear risk of bias)

³ Downgraded one level due to serious imprecision (low sample size, optimal sample size is not met)

Summary of findings 15: Topical metronidazole compared to oral (oxy)tetracycline for rosacea

Topical metronidazole compared to oral (oxy)tetracycline for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Topical metronidazole Comparison: Oral (oxy)tetracycline						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Oral (oxy) tetracycline	Topical metronidazole				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity	See comment	See comment	Not estimable	182 (3 studies ¹)	⊕⊕⊕○ moderate ²	RR 0.71, 95% CI 0.40 to 1.26 (Monk 1991), RR 0.96, 95% CI 0.80 to 1.17 (Nielsen 1983b) and in Schachter 1991 no exact data were provided other than that “both groups considered their condition much improved”
Proportion of participants with adverse event	See comment	See comment	Not estimable	258 (4 studies ³)	⊕⊕⊕○ moderate ⁴	No adverse event (Nielsen 1983b), RR 1.06, 95% CI 0.32 to 3.55 (Monk 1991), 12 adverse events reported in metronidazole group and 9 in tetracycline group (Schachter 1991), RR 0.70, 95% CI 0.30 to 1.65 (Veien 1986)

Physician-assessed improvement in rosacea severity	See comment	See comment	Not estimable	81 (2 studies ⁵)	⊕⊕⊕○ moderate ²	RR 0.80, 95% CI 0.47 to 1.35 (Monk 1991), RR 1.00, 95% 0.89 to 1.13 (Nielsen 1983b)
Assessment of erythema or telangiectasia	See comment	See comment	Not estimable	258 (4 studies ³)	⊕⊕○○ low ^{2,6}	Erythema score -1.4 versus -1.3 (Monk 1991), “the reduction of erythema was the same in both groups, and the number and extent of telangiectases were unchanged” (Nielsen 1983b), in Schachter 1991 no differences in erythema nor telangiectasia were seen in either group. In Veien 1986 the percentage of no improvement was 11.1 in the metronidazole group versus 12.5 in the tetracycline group
Lesion count	See comment	See comment		258 (4 studies ³)	⊕⊕⊕○ moderate ²	Complete clearance in 75% versus 66% of participants (Monk 1991), “the reduction of papules and pustules was the same in both groups” (Nielsen 1983b), decrease of 68% versus 77% in papule count and of 53% and 61% in pustule count (Schachter 1991). In Veien 1986 only medians were provided with 11.1 lesions

						in the metronidazole group and 0 in the tetracycline group
Time needed until improvement - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Monk 1991, Nielsen 1983b, Schachter 1991 (number of participants randomised in Schachter 1991 was unclear)

² Downgraded one level due to serious imprecision (low sample sizes)

³ Monk 1991, Nielsen 1983b, Schachter 1991, Veien 1986 (number of participants randomised in Schachter 1991 was unclear)

⁴ Downgraded one level due to serious imprecision (wide confidence intervals due to low sample sizes)

⁵ Monk 1991, Nielsen 1983b

⁶ Downgraded one level due to serious heterogeneity (in contrast to the other three studies, Schachter 1991 did not show any improvement in erythema and telangiectasia)

Summary of findings 16: Low dose isotretinoin 0.3 mg/kg compared to doxycycline 50-100 mg for rosacea

Low dose isotretinoin 0.3 mg/kg compared to doxycycline 100 mg for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Low dose isotretinoin 0.3 mg/kg Comparison: Doxycycline 100 mg after 14 days tapered to 50 mg						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Doxycycline 100 mg	Low dose isotretinoin 0.3 mg/kg				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity¹ Good to excellent improvement on 5-point Likert scale	644 per 1000	792 per 1000 (676 to 921)	RR 1.23 (1.05 to 1.43)	261 (1 study ²)	⊕⊕⊕⊕ high	Low dose isotretinoin is considered by the participants to be slightly more effective than doxycycline 100 mg
Proportion of participants with adverse event	171 per 1000	204 per 1000 (127 to 328)	RR 1.19 (0.74 to 1.92)	299 (1 study ²)	⊕⊕⊕⊕ high	
Physician-assessed improvement in rosacea severity¹ Complete remission or marked improvement on a 6-point Likert scale)	689 per 1000	813 per 1000 (710 to 938)	RR 1.18 (1.03 to 1.36)	261 (1 study ²)	⊕⊕⊕⊕ high	In agreement with the participant-assessed changes

Assessment of erythema or telangiectasia Improved or healed	783 per 1000	736 per 1000 (650 to 846)	RR 0.94 (0.83 to 1.08)	285 (1 study ²)	⊕⊕⊕⊕ high	Telangiectasia were improved or ‘‘healed’’ RR 1.03, 95% CI 0.77 to 1.37
Lesion count¹	The mean lesion count in the control group was -13 inflammatory lesions	The mean lesion count in the intervention group was 3 lower		261 (1 study ²)	⊕⊕⊕⊕ high	
Time needed until improvement - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.						

¹ Per-protocol analysis

² Gollnick 2010

Summary of findings 17: Pulsed dye laser compared to Nd:YAG laser for rosacea

Pulsed dye laser compared to Nd:YAG laser for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Pulsed dye laser Comparison: Nd:YAG laser						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Nd: YAG laser	Pulsed dye laser				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity ¹	The mean participant-assessed improvement in rosacea severity in the control group was 34 percent	The mean participant-assessed improvement in rosacea severity in the intervention group was 16.33 higher (1.94 to 34.6 higher)		14 (1 study ²)	⊕⊕○○ low ³	
Proportion of participants with adverse event ¹ Pain as assessed by VAS (0 to 10; higher score is worse)	See comment	See comment	Not estimable	14 (1 study ²)	⊕⊕○○ low ⁴	Pain was assessed on the PDL treated side 3.87 and 3.07 on the Nd:YAG side, the investigators state P = 0.0028
Physician-assessed improvement in rosacea severity - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

Assessment of erythema or telangiectasia¹ Spectrophotometer to assess facial redness	The mean assessment of erythema or telangiectasia in the control group was -2.5 percent	The mean assessment of erythema or telangiectasia in the intervention group was 6.4 lower (11.6 to 1.2 lower)		14 (1 study ²)	⊕⊕○○ low ³	
Lesion count - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Time until improvement - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.						

¹ Within-participant

² Alam 2013

³ Downgraded two levels due to very serious imprecision (very wide confidence interval due to low sample size, optimal sample size is not met)

⁴ Downgraded two levels due to very serious imprecision (very low sample size, optimal sample size is not met)

Summary of findings 18: Pulsed dye laser compared to intense pulsed light therapy for rosacea

Pulsed dye laser compared to intense pulsed light therapy for rosacea						
Patient or population: Participants with rosacea Intervention: Pulsed dye laser (PDL) Comparison: Intense pulsed light therapy						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Intense Pulsed Light Therapy	Pulsed Dye Laser				
HRQOL - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Participant-assessed improvement in rosacea severity¹ VAS. Scale from: 0 to 10 (0 being a poor and 10 an excellent result)	The mean participant-assessed improvement in rosacea severity in the control group was 7	The mean participant-assessed improvement in rosacea severity in the intervention group was 1 higher		40 (1 study ²)	⊕⊕○○ low ^{3,4}	Median was 8 (range 2 to 10) for PDL group and 7 (range 2 to 10) for IPL group (10% and 90% percentiles)
Proportion of participants with adverse event Pain as assessed with a VAS scale. Scale from: 0 to 10	Pain assessed on a VAS scale in the control group was 7	Pain assessed on a VAS scale in the intervention group was 3 lower		40 (1 study ²)	⊕⊕○○ low ^{3,4}	Median was 4 (range 2 to 6) for PDL group and 7 (range 2 to 10) for IPL group (10% and 90% percentiles)
Physician-assessed improvement in rosacea severity - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

Assessment of erythema or telangiectasia 5-point Likert scale	See comment	See comment		40 (1 study ²)	⊕⊕⊕○ moderate ^{4,5}	On the PDL treated side 18 had an excellent (75% to 100% vessel clearance) response and 12 a good response (50% to 74% clearance) and on the IPL treated sides 11 had an excellent response and 19 a good response
Lesion count - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Time until improvement - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome
Duration of remission - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	No study addressed this outcome

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Within-participant design

² Nymann 2010

³ Downgraded one level due to serious performance and detection bias (investigators and participants were not blinded)

⁴ Downgraded one level due to serious imprecision (low sample size, optimal sample size is not met)

⁵ “Clinical efficacy was evaluated by one blinded trained physician”

Literatur:

1. **van Zuuren EJ, Fedorowicz Z.** Interventions for rosacea: abridged updated Cochrane systematic review including GRADE assessments. Br J Dermatol 2015; Epub ahead of print.
2. **van Zuuren EJ, Kramer SF, Carter BR, Graber MA, Fedorowicz Z.** Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review. Br J Dermatol 2011; 165 (4): 760-81.
3. **van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L.** Interventions for rosacea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; (4): CD003262.