

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Ingenolmebutat

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Januar 2019
von 14:15 Uhr bis 15:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dorn
Frau Melzer

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

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

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Augustin

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

Herr Dr. Rybak
Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. von Kiedrowski

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

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

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

Zudem sollten wir uns mit dem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu anderen topischen Therapien der aktinischen Keratose aus Sicht der Kliniker beschäftigen; denn hier müssen wir uns natürlich mit dem erhöhten Auftreten von Keratoakanthomen innerhalb des Behandlungsbereichs nach Anwendung des hier in Rede stehenden Wirkstoffs befassen. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer dazu in seinem Eingangsstatement bereits zwei, drei Takte sagen. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön.

Herr Dr. Hutt (LEO): Ich fange an. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für diese Einführung. – Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von unserer Seite ein gutes neues Jahr und vor allem für die

G-BA-Mitarbeiter hier viel Glück in dem neuen Gebäude. Wir freuen uns natürlich, dass wir am Anfang des Jahres wieder die Gelegenheit haben, hier vorzutragen. Das ist eine LEO-Pharma-Tradition; wir haben bis jetzt nur Einladungen für Januar bekommen, um hier zu unseren Produkten vorzutragen.

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

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

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

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

Erstens. Das Design der Phase-IV-Studie wurde so gewählt, dass sich die Anwendung streng im Rahmen der Zulassung bewegt. Hierdurch wird sichergestellt, dass die Studie die Behandlungsrealität der zugelassenen Produkte gut abbildet. Der primäre Endpunkt der Studie war die vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen in Behandlungsareal nach einem Behandlungszyklus, beurteilt zu Woche 8 im Ingenolmebutat-Arm und zu Woche 17 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm. Für die Bewertung des Endpunktes „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen“ zieht das IQWiG in beiden Behandlungsgruppen leider ausschließlich den Anteil aller Patientinnen und Patienten heran, die am

Ende der gesamten Untersuchung zu Woche 17 keine sichtbaren Läsionen mehr hatten. Auch bei dieser Betrachtung findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure. Das IQWiG schätzt das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 als beträchtlich ein.

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

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

In der Fachinformation von Solaraze heißt es:

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

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

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

Das IQWiG schließt diese Endpunkte in seine Betrachtung nicht mit ein. Das IQWiG begründet die Nichtbewertbarkeit der Endpunkte Therapie- und Studienabbruch wegen UEs mit den unterschiedlichen Therapiedauern der untersuchten Wirkstoffe bei fachinformationsgemäßer Anwendung. Aus Sicht von LEO Pharma hingegen sind die Therapie- und Studienabbrüche wegen UEs zu berücksichtigen, eben weil sie aus der fachinformationskonformen Anwendung resultieren und somit die Behandlungsrealität widerspiegeln. Auftretende UEs während der Behandlung und nach Behandlungsende sind grundsätzlich relevant, und daraus resultierende Therapie- und Studienabbrüche sind für die Verträglichkeitsprüfung zu berücksichtigen. So bezieht LEO Pharma die Studien- und Therapieabbruchraten aufgrund UE in seine Bewertung ein, da diese über den gesamten Zeitraum erhoben wurden und reale Auswirkungen sowohl auf den Patienten als auch auf die Kosten in der GKV haben. LEO Pharma leitet aus den geringeren Abbruchraten aufgrund von UE von Ingenolmebutat versus Diclofenac-Hyaluronsäure einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Die grundsätzlichen Vorteile kürzerer Therapieformen, zum Beispiel die in diesem Fall belegte Reduktion von Abbruchraten aufgrund von UE, dürfen nicht einfach mit dem Hinweis auf therapieimmanente Aspekte wie kurze Behandlungsdauer abgelehnt werden.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

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

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

Fachinformation von Ingenolmebutat sieht die Retherapie nach Woche 8 vor. Das haben Sie in Ihrer Studie abgebildet, und das haben wir in unserer Bewertung berücksichtigt.

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

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

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

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

Herr Dr. Hutt (LEO Pharma): Sie haben jetzt sehr viel aufgeworfen. Ich fange hinten an. Die Studie läuft; das ist eine Vergleichsstudie gegen Imiquimod. Sie haben wir in diesem Kontext nicht gebracht, weil sie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt ist. Aber die Studie läuft und wird dann auch entsprechend diejenige Information liefern, die Sie zum Thema Plattenepithelkarzinom wünschen. Wir halten jede AK für behandlungsbedürftig, weil eine aktinische Keratose eine Präkanzerose ist.

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann vielleicht, bevor Frau Bickel das Wort bekommt, eine Frage an Herrn Dr. von Kiedrowski. Wir hörten ja eben im einleitenden Statement bereits, dass der pharmazeutische Unternehmer partielle Abheilungsrate und Reduktion der Anzahl der

Läsionen als patientenrelevant ansieht und aus seiner Sicht eben die Gefahr der Bildung eines Plattenepithelkarzinoms jeder Läsion innewohnt, dies also vor diesem Hintergrund seine Sicht der Dinge ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Mayer: Meine Frage geht in die gleiche Richtung wie diejenige von Frau Wieseler, ebenfalls an Herrn von Kiedrowski gerichtet: Sie haben gesagt, eben weil es in verschiedenen Stadien sein

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

Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD): Ich weiß nicht, ob ich jetzt hier bei Ihnen die Realität am Patienten darstellen kann. Es geht tatsächlich – da möchte ich auch der Dame zuvor noch einmal erwidern – auch um Beseitigung von Teilläsionen, um einen Teilansprechen, weil Sie in der Reduktion der Herde und auch in der Reduktion der Aggressivität der Herde, also der Dicke einer Keratose, für den Patienten die Wahrscheinlichkeit des Entstehens eines Karzinoms verringern. Aber bei einem Patienten, bei dem Sie nach einer Behandlung einen Restbefund haben, hören Sie ja dann nicht auf und sagen, okay, mehr geht nicht, ich beobachte, sondern Sie wählen gegebenenfalls ein weiteres, ein anderes Therapieverfahren.

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

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

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

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

Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD): Die 10 Prozent können Sie im Prinzip nur statistisch erheben, weil Sie ja nicht jede Läsion solange einzeln beobachten, bis Sie sagen, jetzt habe ich den hochgradigen

Verdacht und jetzt mache ich das, was dann letztendlich notwendig ist, nämlich die histologische Sicherung. Die Behandlung der aktinischen Keratosen ist über ein langes Stück des Weges eine rein klinische Objektivierung: Das ist der Tastbefund, das sind die Anzahl oder die Dicke der Keratose, die Sie beurteilen, und daraus können Sie irgendwann schon einen klinischen Verdacht und damit dann letztlich auch eine chirurgische Intervention begründen.

Die 10 Prozent sind gerechnet auf die Vielzahl aller Keratosen, und es ist sicherlich auch so, dass Sie es nicht bei jedem Patienten schaffen, eben dieses Risiko zu minimieren. Ich sehe keinen Widerspruch darin. Es sind unterschiedliche Herangehensweisen, wenn Sie versuchen, das Risiko zu beschreiben, weil es eben ein Punkt ist, an dem Sie schon bei der Wahl des Beobachtungszeitraums einfache Probleme haben. Das haben wir in der Diskussion bereits gehört. Wie viele Jahre nehmen Sie denn? Nehmen Sie drei Jahre, nehmen Sie fünf Jahre und vergleichen Sie dann? Aus den Läsionen, die man herausnimmt, hat man dann eine solche 10-prozentige Wahrscheinlichkeit, dass bei klinischer Verdachtsdiagnose Keratosis actinica es dann doch ein invasives Karzinom war. Da ist 10 Prozent für den Patienten schon ein sehr hohes Risiko, wenn er seine 30, 40 Läsionen am Kopf hat.

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zweite Frage.

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen.

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

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

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

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

Frau Lange: Zu unterstellen, dass wir dann, wenn die Hautveränderung zurückgeht, auf dem richtigen Weg sind und dass wir das Risiko für ein Karzinom senken, ist sicherlich ein nachvollziehbarer Ansatz. Aber was mich in diesem Zusammenhang nervös macht, ist die Post-Marketing-Studie, die Sie durchgeführt haben, wobei Sie das Ingenolmebutat mit Placebo verglichen und die Situation hatten, dass 12 von 163 Patienten einen Hauttumor entwickelten, während niemand in der Vergleichsgruppe einen solchen entwickelte. Gerade vor diesem Hintergrund empfinde ich es als extrem bedauerlich, dass wir keine Daten über Rezidive und keine Daten zur Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen und Vorstufen haben.

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

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

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

(Die Vertreter von LEO Pharma suchen in ihren Unterlagen)

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

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

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

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

(Herr Dr. Mayer: Sondern?)

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

(Herr Dr. Mayer: Ist es ungefährlich?)

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pU?

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

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

Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD): Ja.

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

Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD): Es ist ja eine ganz andere Dosierung. Sie können also mit dem einen Präparat nicht im Gesicht und Kopfbereich behandeln, und umgekehrt funktionieren die 150 µg für Gesicht und Kopf eben nicht am Stamm. Die Ansprechbarkeit aus der Klinik ist aus meiner Sicht,

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 15:09 Uhr