

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Ingenolmebutat

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Mai 2013
von 11.04 Uhr bis 12.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Hutt
Herr Dr. Macheleidt
Herr Gilzinger

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

Herr Kudelko
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Erdmann
Frau Dr. Moor

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

Herr Dr. Wilken
Herr Prof. Dr. Dierks

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Weichenthal

Beginn der Anhörung: 11.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu unserer heutigen Anhörung, einer mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren. Grundlage der heutigen mündlichen Anhörung ist eine Dossierbewertung des IQWiG vom 11. April 2013. In dieser Dossierbewertung kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass kein Beleg für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den hier in Rede stehenden Wirkstoff zu erkennen ist. Das ist eine Bewertung, die sicherlich im heutigen Stellungnahmeverfahren, im mündlichen Anhörungsverfahren für einigen Diskussionsstoff sorgen wird.

Stellung genommen haben im Stellungnahmeverfahren zum einen LEO Pharma GmbH, Almirall GmbH und medac GmbH, dann vfa und BPI, der Deutsche Psoriasis Bund, Herr Professor Dr. Schön von der Uniklinik Göttingen, Herr Professor Dr. Emmert von der Uniklinik Göttingen, Herr Professor Stockfleth von der Charité und Professor Dr. Weichenthal vom Universitätsklinikum Kiel.

Bei der heutigen Anhörung können wir zum einen Herrn Dr. Wilken und Herrn Professor Dierks vom BPI, Herrn Kudelko und Frau Dr. Sickold von Almirall, Herrn Dr. Hutt, Herrn Dr. Macheleidt und Herrn Gilzinger von LEO Pharma, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie Herrn Professor Weichenthal, den ich eben schon erwähnt hatte, als Stellungnehmer begrüßen. Ich begrüße Sie nochmals ganz herzlich und glaube, dass wir in der heutigen Anhörung und in der heutigen Diskussion, die wir führen, im Wesentlichen die von den Stellungnehmern vorgetragenen Punkte diskutieren sollen und müssen.

Es wird ein Wortprotokoll geführt. Deshalb bitte ich alle Anwesenden, die sich zu Wort melden, jeweils den Namen und die Organisation, die Firma oder die Institution, die sie vertreten, zu benennen.

Im Fokus wird sicherlich die Fragestellung stehen, ob die indirekten Vergleiche tragfähig sind; dann wird es darum gehen, welche Bedeutung einer möglichen Verkürzung der Krankheitsdauer zukommt, dann um die Frage der Kosten – da sind auch noch einige Fragestellungen in schriftlichen Stellungnahmeverfahren aufgeworfen worden – und um die Problematik der Nebenwirkungen, die ja auch einen breiten Raum im Stellungnahmeverfahren eingenommen haben.

Ich möchte zunächst einen Vertreter oder eine Vertreterin von LEO Pharma GmbH darum bitten, eine kurze Einführung in das zu geben, was Sie im Stellungnahmeverfahren vorgetragen haben. Ich bitte darum, jetzt nicht die ganze Stellungnahme vorzulesen. Sie können davon ausgehen, dass die hier anwesenden Vertreter der Bänke, des IQWiG und die Patientenvertretung die Stellungnahmen gelesen haben. Aber vielleicht beleuchten Sie aus Ihrer Sicht noch einmal die wesentlichen und kritischen Punkte, damit wir auf dieser Basis in eine Diskussion eintreten können und dazu vielleicht auch die anderen Stellungnehmer, die es wollen, ihre Meinung kundtun können. Wir haben für diese Anhörung eineinhalb Stunden eingeplant, sodass wir relativ konzentriert die Dinge diskutieren sollten.

Ich habe gerade gesehen, dass Herr Dr. Hutt bei der Bitte, eine kurze Einführung zu geben, genickt hat. Deshalb gehe ich davon aus, Herr Hutt, dass Sie das auch tun werden. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Hutt (LEO Pharma): Vielen Dank, Herr Hecken. – Einen schönen guten Morgen an alle! Für uns ist das natürlich viel aufregender als für Sie, weil Sie damit Routine haben. Wir machen dies zum ersten Mal. Ich sage ganz kurz, wer wir sind: Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Macheleidt; er ist bei uns im Hause zuständig für den Bereich Health Outcome Research und hat das gesamte Dossier erarbeitet, koordiniert, die ganze Datenlage entsprechend strukturiert. Somit steht er für den methodi-

schen Teil und auch für andere Detailfragen nachher in der Diskussion zur Verfügung. Zur Linken sitzt Herr Gilzinger; er ist unser Mediziner, der in der Dermato-Onkologie für das Produkt Picato® verantwortlich ist und entsprechend dann auch spezielle Fragen zu den klinischen Studien und zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit gerne im Detail beantwortet.

Herr Hecken, vielen Dank. Wir haben das so verstanden, dass wir Ihnen jetzt nicht die gesamte Stellungnahme und die gesamten Inhalte noch einmal vortragen. Aber, wenn Sie damit einverstanden sind, würde ich ganz gerne ein paar Details kurz plakativ hier vortragen, damit wir einen schönen Einstieg in die Diskussion haben.

Unser Produkt heißt Picato®. Vom Arzneimittel habe ich zwei verschiedene Packungen mitgebracht. Es gibt es also in zwei Darreichungsformen. Die Behandlungsdauer beträgt zwei bzw. drei Tage. Die Indikation ist die aktinische Keratose. Weiterführende Details sind natürlich der Fachinformation zu entnehmen.

Interessant am Wirkstoff Ingenolmebutat ist, dass er eine neue Substanzklasse darstellt. Es handelt sich um den ersten Vertreter der Ingenole. Wir haben auch noch eine weitere Erstsituation: Es ist das erste topische Produkt, das sich hier im Zusatznutzenverfahren zeigt und zu dem entsprechend vortragen wird. Vor diesem Hintergrund denken wir, dass wir hier in besonderem Maße ein bisschen auf die Einzelheiten, aber auch auf die Spezialitäten von topischen Produkten im Rahmen der Wirksamkeitsprüfung in der klinischen Entwicklung und im Zulassungsverfahren eingehen sollten.

Zunächst einmal: Das Krankheitsbild der aktinischen Keratosen hat eine entsprechend hohe Krankheitsbedeutung, weil sich die aktinische Keratose auf dem Boden einer chronischen Hautschädigung vor allem durch UV-Strahlen, also Sonnenbestrahlung, über Jahrzehnte entwickelt. Wir haben uns heute Morgen gedacht: Klasse, wir kommen in Berlin bei bestem Wetter an. Dann können wir Ihnen also schon einmal zum Thema Sonnenschutzprävention hier vortragen. Jetzt hat es sich aber wieder verdüstert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Hat sich erledigt. Das haben wir extra so bestellt, damit das schon einmal wegfällt.

Herr Dr. Hutt (LEO Pharma): Die Prävalenz der aktinischen Keratosen wird in Deutschland auf 2 bis 5 Prozent geschätzt; das ist, glaube ich, ein relevanter Punkt. Dies beruht ebenso auf Schätzungen wie die Aussage, dass sich aktinische Keratosen zu einem gewissen Prozentsatz in bestimmte Formen des hellen Hautkrebses weiterentwickeln können. Dann geht man also schon auf eine Größenordnung von 10 Prozent.

Entschuldigung, ich habe vorhin gar nicht gesagt, wer ich bin. Mein Name ist Hans Joachim Hutt. Ich bin in der Geschäftsleitung für den ganzen Bereich der Nutzenbewertung, des Patientenzuganges und des Marktzuganges zuständig. Ich bin von Hause aus Mediziner, und dementsprechend war ich jetzt schon stark im Thema drin; ich kann dann halt doch meine Arztherkunft nicht ganz verbergen.

Also zurück zum Krankheitsbild der aktinischen Keratose: schmirgelpapierartige, raue, flächenhafte Erkrankung der Haut, vor allem dort, wo sich die Sonneneinstrahlung auch deutlich machen kann. Das sind die sogenannten Sonnenterrassen, bei Männern vor allem der lichte Kopf, bei Frauen auch das Dekolleté, und halt Hände etc. Das ist natürlich für gewisse Berufsgruppen ein besonderes Thema; bei diesen gibt es damit auch eine besondere Krankheitslast. Charakteristisch ist, dass es bei dieser Destruktion des betroffenen Hautareals zum Wechselbild kommt. Wir haben subklinische Läsionen, wir haben entsprechend auch deutlich erkennbare Läsionen. Von daher leiten sich auch gewisse Therapieoptionen ab. Man kann läsionsgerichtet behandeln, zum Beispiel mit skalpellscharfem

Messer oder mit Kryotherapie. Man kann aber auch das Feld behandeln. Die Grundlage dafür ist das Thema der Feldkanzerisierung, sodass wir bei dem Einsatz von topischen Produkten eigentlich immer von einer feldgerichteten Therapie sprechen.

Dementsprechend ist diese Therapie, wenn wir hier vom Einsatz chemisch definierter Substanzen ausgehen, auch darauf angelegt, die betroffenen Hautareale erst einmal zu destruieren, und im Rahmen der Heilung kommt es dann zu einer Reepithelisierung der Haut. Das ist eigentlich das grundlegende Prinzip all dieser Maßnahmen, dass wir den Schaden beseitigen und damit der Haut eine Chance geben, sich wieder neu zu bilden und zu entwickeln.

Die Behandlungsdauer variiert sehr deutlich bei den Produkten, die auf dem Markt sind. Das wird sicherlich noch im Detail zu diskutieren sein. Wir sehen darin schon einmal eine sehr hohe Bedeutung im Sinne von Patientenrelevanz und von Adhärenz. Sie beträgt in unserem Fall, wie gesagt, zwei oder drei Tage, und in anderen Fällen zwei bis vier Wochen bis – und das ist die zweckmäßige Vergleichstherapie, die wir hier im Dossier zugrunde gelegt haben – zwei bis drei Monate. Das ist dann doch schon eine deutliche Spanne, die sich da auftut.

Ingenolmebutat selbst ist ein Wirkstoff aus der Pflanze *Euphorbia peplus* und ist insofern ein besonders anspruchsvoll extrahiertes Produkt, das auch einer Kühlkettenpflicht unterworfen ist. Deshalb kann ich Ihnen gerne eine Probepackung herumgeben, aber ich kann es Ihnen nicht zur Anwendung abgeben, weil ich die Kühlkette heute schon zu lange unterbrochen habe.

Wenn wir also alles richtig machen und der Patient zwei bzw. drei Tage behandelt wird, dann entwickelt sich die entsprechende und auch erwartete Reaktion. Das nennen wir lokale Hautreaktionen. Die Studienbewertung, die im Hinblick auf komplette Abheilung und partielle Abheilung als die wichtigsten Endpunkte vorgenommen wurde, beruht auf einer Beurteilung nach 57 Tagen. Dementsprechend kann man postulieren – und das ist auch ein wesentliches Element unserer Bewertung –, dass eine so kurze Behandlungsdauer eine Verkürzung der Abheilungsdauer nach sich zieht und sich somit positiv auf Attribute wie Adhärenz, Therapieabbruchraten und Lebensqualität auswirkt.

Jetzt haben wir darüber hinaus, wie ich schon ausgeführt habe, die besondere Problematik, dass hier topische Produkte geprüft werden und wir eine unterschiedliche Anwendungsdauer haben, sodass also ein direkter Head-to-Head-Vergleich zum heutigen Zeitpunkt nicht vorliegt. Über das Warum und Wieso können wir gerne noch diskutieren. Es ist uns deshalb nur möglich gewesen, einen indirekten Vergleich vorzunehmen. Das haben wir dann auch getan. Daraus ergibt sich für uns deutlich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, insbesondere aufgrund der Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Verkürzung der Krankheitsdauer. Vergleicht man das also mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dann kann man plakativ sagen: Die Abheilungsrate ist zwei Mal so schnell, und es werden ungefähr zwei Mal so viele Patienten damit in Abheilung gebracht. Die Anwendungsdauer ist um den Faktor 20 bis 45 verkürzt. Das ist ein doch sehr bemerkenswerter Unterschied. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur hat in ihrem EPAR hervorgehoben, dass ein herausragender therapeutischer Vorteil darin zu sehen ist, dass hier die Behandlungsdauer gegenüber den anderen verfügbaren Optionen so viel kürzer ist.

Die Therapieabbruchrate aufgrund therapiebedingter unerwünschter Ereignisse ist auch gemäß unseren Untersuchungen als günstig hervorzuheben. Wir sehen darin einen positiven Effekt auf die Bedingungen des Praxisalltages.

Die wesentlichen klinischen Daten der großen durchgeführten, zulassungsrelevanten Studien sind im *New England Journal of Medicine* 2012 publiziert worden. Das ist auch ein Teil unserer Transparenz bzw. unserer zur Verfügung stehenden Literatur. Wir haben natürlich entsprechend Scientific Advice

bei den großen Arzneimittelbehörden FDA und EMA eingeholt, wie die Substanz denn am besten getestet werden soll. Dementsprechend war auch von Anfang an die Frage bei uns gewesen: Ist es überhaupt möglich, eine doppelblinde Studie mit geringem Verzerrungspotenzial durchzuführen? Wie ich vorhin ausgeführt habe, hätte es dabei schon sehr große Schwierigkeiten gegeben. Wir haben sie nicht durchführen müssen; denn gute vehikelkontrollierte Studien wurden als akzeptabel anerkannt. Somit haben wir auch in den USA seit März 2012 eine Zulassung. Die europäische Zulassung erfolgte zum 15. November 2012, und seit 15. Januar 2013 bieten wir das Produkt hier in Deutschland aus.

Zurück zu den entsprechenden Vergleichen, die vorgenommen wurden und vorgenommen werden können. Dementsprechend können wir im Nachgang zu meinen einführenden Aussagen und Ausführungen darauf eingehen, wo denn da genau Unklarheiten bestehen, wie man ein Dermatikum prüft, und dass man entsprechend auch von den im Methodenpapier des IQWiG sehr stark für Indikationen aus der inneren Medizin zulässigen Methoden abweichen kann und abweichen sollte. Wir haben den indirekten Vergleich nach einer gewissen Methode, und zwar nach Wells, durchgeführt. Das IQWiG hat prinzipiell dieses Verfahren auch in seiner Bewertung entsprechend gewürdigt, hat uns aber auch noch einen anderen Vergleich vorgeschlagen, und zwar nach Bucher. Der Hintergrund ist methodologisch und statistisch bestimmt wieder sehr interessant. Es geht nämlich letztlich um die Prüfung: Gibt es eine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Vehikeln und den sogenannten Placeboarmen, oder gibt es den nicht? Wenn es den gibt, kann man entsprechend mit Brückenkomparator einen adjustierten indirekten Vergleich durchführen. Wir haben das gerne aufgegriffen, haben nach Bucher noch einmal die Berechnungen durchgeführt und haben – damit komme ich auch schon fast zum Ende; ich hoffe, dass ich meine zehn Minuten, die mir Herr Macheleidt aufgetragen hat, eingehalten habe – in beiden Untersuchungen nach beiden Methoden einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beschreiben können. Das wird auch durch eine aktuell online veröffentlichte Publikation von Gupta und Paquet bestätigt, die sich auf ein Cochrane Review im Sinne einer Netzwerkanalyse bezieht, in der auch die dort untersuchten Wirksamkeitskriterien eine signifikante Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichssubstanz Diclofenac-Hyaluronsäure Gel gezeigt haben.

Ich hoffe, ich konnte Sie jetzt einigermaßen abholen und freue mich auf die Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Hutt. – Gibt es an der Stelle Fragen? – Frau Zentner bitte und dann Frau Wieseler.

Frau Dr. Zentner: Bevor ich ins Detail gehe, wollte ich erst einmal abwarten, ob es noch grundsätzliche Fragen gibt. Ich würde jetzt auf den indirekten Vergleich eingehen. Sie haben ja im Stellungnahmeverfahren die Ergebnisse der beiden Ansätze dargestellt. Jetzt habe ich sozusagen erst einmal eine kleine methodische Detailfrage. Sie haben unterschiedliche Effektschätzer für die Wirksamkeitsendpunkte gewählt. Gab es einen Grund dafür, dass Sie einmal relative Risiken und einmal Risikoreduktion dargestellt haben? Das ist der erste Teil der Frage.

Der zweite Teil ist, wie Sie methodisch erklären, dass sich ja durchaus sehr unterschiedliche Ergebnisse in den zwei Ansätzen zeigen und Sie trotzdem von beiden Ansätzen einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma): Zu Ihrer ersten Frage. Es gibt keinen spezifischen Grund dafür, dass wir es so dargestellt haben. Das war letzten Endes mehr oder weniger Gusto des Statistikers im Hause. Dafür kann ich also keinen substanziellen Grund nennen.

Zur zweiten Frage, welche Unterschiede sich aufgrund der entsprechenden Methodiken ergeben und warum daraus ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden kann, ist auszuführen, dass wir bei der Erstellung des Dossiers natürlich vor genau der Frage standen, die das IQWiG dann ganz gut formuliert hat, nämlich: Sind diese beiden Vehikel hinreichend ähnlich oder nicht? Wir haben im Haus die Frage ein bisschen anders formuliert und gesagt: Je ähnlicher zwei Vehikel sind, desto eher ist ein Vergleich nach Bucher, ein adjustierter indirekter Vergleich, akzeptabel. Je unähnlicher sie sind, desto schlechter ist so ein Vergleich durchführbar.

Bei der Beantwortung dieser Frage, die – das muss ich ganz klar sagen – natürlich momentan noch nicht beantwortet ist – die Fachgesellschaften diskutieren darüber, und wir haben darüber intern diskutiert –, haben wir uns im Dossier dann für die eine Variante entschieden. Wichtig vor diesem Hintergrund ist aber – jetzt komme ich zu Ihrer Frage zurück –, dass beide Versionen des indirekten Vergleichs vorliegen, inklusive die publizierte Metaanalyse, die Herr Hutt erwähnte. Alle Ansätze – egal, welchen wir wählen – kommen zu dem für uns gleichen Ergebnis, dass es einen beträchtlichen Zusatznutzen gibt.

Das Entscheidende hier ist, dass wir den beträchtlichen Zusatznutzen nicht ausschließlich auf Wirksamkeitskriterien begründen, sondern eben weitere Aspekte ins Feld führen, die für uns relevant sind. Der Hauptpunkt, der hier auch schon genannt wurde, ist die Verkürzung der Erkrankungsdauer, die sich praktisch rechnerisch, wenn auch nicht quantitativ, direkt aus der Fachinformation und aus der Anwendung des Produkts ergibt. Es war für uns also wichtig, dass alle methodischen Ansätze in die gleiche Richtung zielen und dass wir den Zusatznutzen nicht aus der Wirksamkeit ableiten.

Richtig ist auch, dass es bei den Ansätzen, so wie wir es in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt haben, in der Ausprägung der einzelnen Endpunkte natürlich Unterschiede gibt. Das heißt, die komplette Abheilungsrate gestaltet sich einmal in die eine Richtung, einmal in die andere Richtung. So ist es auch bei den anderen Endpunkten zu sehen. Aber wir beziehen uns beim Zusatznutzen nicht ausschließlich auf die Wirksamkeit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Frau Zentner, reicht das an dieser Stelle? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Auch ich möchte noch einmal auf die beiden verschiedenen indirekten Vergleiche, die Sie in dem Dossier vorgelegt haben – diese Verkettungen von indirekten Vergleichen nach Wells –, zurückkommen. Ich möchte darauf hinweisen, dass Sie nicht die Methodik von Wells anwenden, sondern dass Sie in Ihrer Kette einen nichtadjustierten indirekten Vergleich haben. Das ist die entscheidende Schwäche dieses Ansatzes. Deshalb sind diese Daten aus unserer Sicht nicht aussagekräftig.

Sie haben ganz richtig darauf hingewiesen, dass wir in unserer Dossierbewertung diskutiert haben, ob man einen adäquaten Vergleich, nämlich einen nach Bucher, machen könnte. Das hängt von der Frage ab, ob die Vehikel hinreichend vergleichbar sind. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, wir hätten einen Vergleich nach Bucher empfohlen. Ich möchte richtigstellen, dass wir ihn unter der Voraussetzung, dass die Vehikel hinreichend vergleichbar sind, empfohlen haben. Sie haben das in Ihrer Stellungnahme auch diskutiert, kommen aber erneut – ich denke, auch ganz berechtigt – zu dem Schluss, dass das nicht abschließend zu klären ist. Also, Sie vergleichen die Inhaltsstoffe der Vehikel und das, was wir dazu wissen, und sagen: Es ist nicht hinreichend klar, ob diese Vehikel vergleichbar sind.

Ich möchte zusätzlich darauf hinweisen, dass, wenn wir uns die Hyaluronsäure-Diclofenac-Studien anschauen, die Ergebnisse eigentlich auch eher dafür sprechen, dass Hyaluronsäure allein einen Ef-

fekt hat; denn Sie haben sehr hohe Placeboraten in diesen Studien. Sie haben in diesen Studien 30 Prozent Response bei der teilweisen Abheilung in der Hyaluronsäure-Gruppe, in der Placebo-Vehikel-Gruppe in den Ingenolmebutat-Studien sind es 7 Prozent. Also, das sind sehr große Unterschiede, die darauf hinweisen, dass es da gegebenenfalls ein Problem gibt.

Das heißt, dass für mich auch nach der Stellungnahme unklar ist, ob dieser Vergleich nach Bucher adäquat ist. Wir sind in der Situation, dass wir zwei indirekte Vergleiche vorliegen haben. Der eine ist ganz sicher inadäquat, beim anderen ist unklar, ob er adäquat ist. Die Daten der Studien sprechen eigentlich dagegen, dass es adäquat ist. Aus meiner Sicht ist – ich drücke es einmal so aus – eine Gleichförmigkeit der Ergebnisse zweier inadäquater Analysen nicht geeignet, einen Zusatznutzen nachzuweisen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Macheleidt, bitte.

Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma): Danke, Frau Wieseler. Große Teile Ihrer Ausführungen kann ich nur bestätigen; die sehe ich exakt so wie Sie. Zur Klärung vielleicht noch: Tatsächlich haben wir den ersten indirekten Vergleich nicht nach Wells, sondern nach einer Methode von Wells, die dann natürlich abgeändert wurde, durchgeführt, und wir haben im Dossier auch entsprechend beschrieben, was wir verändert haben. Ich gebe Ihnen da natürlich recht: Es bleibt am Ende des Tages ein nichtadjustierter indirekter Vergleich.

Genauso gebe ich Ihnen recht hinsichtlich der Methode nach Bucher. Dabei wird natürlich eine hinreichende Vergleichbarkeit oder sogar Identität der beiden Arme, über die man dann die Brücke bilden will, erzwungen. Das ist hier tatsächlich nicht zu klären. Auch nicht zu klären – das ist richtig – ist die Effektivität der Hyaluronsäure im Bereich der Therapien der aktinischen Keratosen. Daher müssen wir an dieser Stelle sagen: Diese Fragen können nicht geklärt werden. Was aber gemacht werden kann, ist, tatsächlich beide – das haben Sie ja auch ausgeführt – indirekten Vergleiche durchzuführen, die sozusagen den Rahmen für das bilden, wo wir vermeintlich wirklich landen werden; und das haben wir getan. Diese beiden Vergleiche weisen in die gleiche Richtung. Ich muss noch einmal darauf hinweisen, dass wir uns in Bezug auf den Zusatznutzen im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel nicht ausschließlich auf das Wirksamkeitskriterium beziehen.

Ein dritter nach einer anderen Methodik durchgeführter Vergleich von Gupta et al. – ich weiß nicht, wie Sie zu diesem stehen; es handelt sich um eine Netzwerk-Metaanalyse –, der kürzlich publiziert wurde, belegt ebenso eine signifikante Überlegenheit von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure. Das ist eine andere Fragestellung gewesen und war ein methodisch anderer Ansatz. Aber für uns ist wichtig, dass es letzten Endes ein konsistentes Ergebnis gibt und dass alle Vergleiche in dieselbe Richtung weisen.

Das heißt, wir können hier definitiv von einer Nichtunterlegenheit im Bereich der Wirksamkeit ausgehen. Wie stark Überlegenheit ausgeprägt ist, ist natürlich nicht abschließend geklärt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr van Poppel, bitte, und dann noch einmal Frau Wieseler.

Herr van Poppel: Sie haben einen Vergleich dargestellt, wobei Sie sich für Diclofenac-Hyaluronsäure als zweckmäßige Vergleichstherapie entschieden haben. Meine Frage ist, ob Sie die verfügbare Evidenz für eine Zusatznutzenbewertung gegenüber einer der beiden alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapien untersucht haben, auch vor dem Hintergrund der Schwierigkeiten, denen man begegnet, wenn man versucht, den Zusatznutzen gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure darzustellen.

Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma): Tatsächlich haben Sie recht. Für alle drei zur Verfügung stehenden Vergleiche, die uns der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgeschlagen hat, hätten sich dieselben Probleme ergeben. Wir haben natürlich intern darüber diskutiert, was für uns die zweckmäßige Vergleichstherapie ist, und der Hauptgrund für unsere Entscheidung war, dass Diclofenac-Hyaluronsäure Gel ebenso eine flächengerichtete Therapie ist. Das finden wir beim 5-Fluorouracil, wenn man die Fachinformation liest, nur bedingt. Es ist vom Charakter her eher eine läsionsgerichtete Therapie, und die Kryotherapie ist sicherlich eine läsionsgerichtete Therapie. Das sind für uns entscheidende Kriterien gewesen, dass diese beiden Varianten nicht zur Disposition stehen.

Die Kryotherapie ist darüber hinaus nicht standardisiert. Das heißt, es hängt auch sehr vom operativen Geschick und von der Erfahrung des behandelnden Arztes ab, wie viele Sekunden er nun mit einem Sprayverfahren diese Läsion behandelt. Beim Efudix[®], also beim 5-Fluorouracil, das wir intern diskutiert hatten, kommt noch Sicherheitsaspekte zum Tragen, das heißt, dass das Sicherheitsrisiko, das hier vorliegt, uns zu groß erschien. Zudem ist die Marktbedeutung dieses Produkts auch viel zu gering. Das Produkt Diclofenac-Hyaluronsäure Gel ist der klare Marktführer. Das ist nicht wirklich relevant, aber zeigt, dass es sich hier schon um die Standardtherapie handelt.

Wir haben natürlich intern entsprechende Prüfungen vorgenommen. Das sieht man auch an diesen Netzwerk-Metaanalysen; da sind ja alle Präparate miteinander verglichen worden. Aber die prinzipiellen Fragen, die auch Frau Wieseler gerade aufgeworfen hat, hätten uns genauso ereilt. Das wären dieselben Probleme gewesen. Die Kriterien, die andere zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen, waren dann einfach überwiegend. Wir haben es gecheckt. Es hätte eigentlich nichts verändert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Wieseler, Frau Müller und Herr Eyding. Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht noch etwas zu der Metaanalyse von Gupta. Das ist ja eine Netzwerk-Metaanalyse. Die Autoren diskutieren in dem Papier leider überhaupt nicht das Problem, das wir hier haben, nämlich ob die Placebogruppen vergleichbar sind. Die poolen alle Placebogruppen und gehen in diese Netzwerk-Metaanalyse rein. Das halte ich aus den Gründen, über die wir hier eben diskutiert haben, für methodisch inadäquat. Insofern ist diese Analyse mit dem gleichen Problem befrachtet wie die, die Sie vorgelegt haben, und hilft uns da auch nicht weiter.

Meine Frage wäre eigentlich gewesen: Welche Alternativen gibt es, um die Probleme, die Sie ja ganz offensichtlich haben und die nicht ohne Weiteres zu überwinden sind, aus dem Weg zu schaffen? Da hätte ich zunächst einmal eine Möglichkeit in einem anderen Komparator gesehen. Darauf hat die Firma Almirall hingewiesen: Es gibt eine dreiarmlige Studie, die einen Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm hat, 5-FU und das 5-FU-Vehikel. Das heißt, in dieser Studie hätten Sie ein Vehikel gehabt, das nicht mit Hyaluronsäure belastet gewesen wäre. Diese Studie hätten Sie – wir haben Ihre Recherchen angeschaut – eigentlich bei Ihren Recherchen finden müssen. Sie ist in Ihrem Pool zur Hyaluronsäure nicht enthalten. Vielleicht können Sie noch kommentieren, ob Sie die nicht gefunden haben oder warum Sie die ausgeschlossen haben und ob Sie das für einen möglichen Lösungsansatz halten.

Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma): Die Studie haben wir gesehen. Allgemein muss man sagen: Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure gibt es mehrere direkte Vergleichsstudien. Das heißt, von dieser Substanz ausgehend hätte es tatsächlich theoretisch mehrere Möglichkeiten gegeben, die aber bei der Methodik nach Wells, die wir gewählt hätten, am Ende alle zu demselben Ergebnis geführt und natürlich das Problem beinhaltet hätten, dass wir die Kette um einen weiteren Vergleich hätten verlängern müssen, was natürlich noch mehr Unsicherheit in den indirekten

Vergleich bringt. Daher haben wir da keinen prinzipiellen Unterschied gesehen. Also, das war uns bekannt, aber hat für uns keinen prinzipiellen Unterschied gemacht und wurde dann nicht verwendet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Wieseler?

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht dazu nur die Rückmeldung: Eine verlängerte Kette ist einem nichtadjustierten indirekten Vergleich sicherlich vorzuziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich konnte den Ausführungen, die Sie eben dazu gemacht haben, warum Sie diese Studie nicht berücksichtigt haben, nicht ganz folgen. Das war mir jetzt bis auf den Punkt, dass es eine längere Kette wäre, nicht ganz transparent. Aber dazu vielleicht danach.

Wir haben zunächst eine Frage zur Vergleichbarkeit bei Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse; diesen Punkt haben Sie als Begründung herangezogen; er wurde im Stellungnahmeverfahren auch vom anderen Stellungnehmer thematisiert. Es gab ja weniger Therapieabbrüche unter Ingenolmebutat; allerdings kann man eine Therapie wegen unerwünschter Ereignisse ja nicht abbrechen, wenn sie nur so kurz läuft. Der Zeitpunkt, zu dem potenziell die stärksten unerwünschten Ereignisse zu erwarten sind, liegt ja deutlich nach Therapieende; dann macht man die Therapie schon gar nicht mehr. Also, das ist methodisch ein bisschen schwierig. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen.

Wir haben noch eine zweite Frage. Auch von der EMA wurden längerfristige Daten zur Sicherheit angemahnt. Dies ist ein gewisser Kritikpunkt. Hier sehen auch wir noch ein bisschen Aufklärungsbedarf. Wenn ich es richtig verstanden habe, ist es ja so, dass im Rahmen der Zulassungsstudien bloß die Responder nachbeobachtet wurden. Ist das richtig? Dadurch hat man längere Sicherheitsdaten eigentlich nur für die Responder und nicht für die Non-Responder. Da könnte es ja durchaus Unterschiede, auch prinzipielle Unterschiede geben. Könnten Sie vielleicht sagen, wie Sie diese Sicherheitsbedenken adressieren wollen? Gibt es da irgendetwas, das bereits geplant ist, oder laufen vielleicht schon entsprechende Studien?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Gilzinger antwortet, wenn ich das richtig sehe.

Herr Gilzinger (LEO Pharma): Ja, ich bin zuständiger Advisor für das Produkt. – Zur Frage zu den Sicherheitsaspekten möchte ich vorausschicken: Es gibt keinerlei systemische Nebenwirkungen für das Präparat Picato[®], sondern die Nebenwirkungen beziehen sich klar auf lokale Hautbefunde. Jetzt muss man davon die lokalen Hautreaktionen unterscheiden, die ja eigentlich sogar Teil des Wirkprinzips sind, die letztlich damit im Zusammenhang stehen. Also wenn Sie zum Beispiel eine Pustelierung bei der Therapie sehen, dann ist das ein Zeichen der neutrophilen Aktivierung, die zum Wirkmechanismus gehört. Das ist sicherlich ein sehr schweres Thema, und es ist nicht so einfach, es verständlich rüberzubringen. Aber das ist, wie gesagt, ein Prozess, den die Patienten durchlaufen, ähnlich wie es bei anderen Präparaten eben auch der Fall ist.

Hinsichtlich der möglichen unerwünschten Ereignissen, zum Beispiel systemische Nebenwirkungen, kann ich sagen: Es gibt keine. Es sind keine beschrieben. Das ist auch unwahrscheinlich, weil keine systemische Absorption des Präparates stattfindet. Das ist durchaus untersucht worden. Selbst wenn man größere Flächen bis zu 100 cm² behandelt hat, hat sich bezüglich der sicherheitsrelevanten Aspekte keine Verschlechterung gezeigt.

Zu den Langzeitdaten. Ja, es ist richtig, da sind die Patienten eingeschlossen worden, die zum Zeitpunkt Tag 57 eine komplette Clearance hatten. Die sind ja nicht nur auf sicherheitsrelevante Aspekte angesehen worden, sondern man wollte auch sehen, wenn die Patienten eine komplette Clearance hatten, wie anhaltend dieser Effekt ist. Es hat sich ein sehr anhaltender Effekt gezeigt, auf lässionaler Ebene eine erhaltende Clearance von 87 Prozent. Also 87 Prozent Reduktion an Läsionen nach einem Jahr im Vergleich zur Baseline. Natürlich kann man rein theoretisch darüber spekulieren, dass es sich in der Kontrollgruppe vielleicht anders verhalten hätte, aber mit welcher Rationale? Ich wüsste jetzt aus medizinischer Sicht keine Rationale dafür. Denn die Sicherheit wurde ja am Tag 57 mit beurteilt. – Zur Beantwortung der zweiten Frage möchte ich gern an Herrn Macheleidt weitergeben.

Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma): Bei der Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse waren uns zwei Dinge wichtig, die ich auch noch einmal kurz erwähnen will. Das eine ist: Sie haben natürlich recht, dass man eine so kurze Therapie quasi nicht abbrechen kann. Nur stellen Sie es ein bisschen fragend dar. Für uns ist natürlich diese kurze Anwendungsdauer der entscheidende Vorteil, den dieses Präparat hat. Nichtsdestotrotz wollten wir gerade im Dossier darauf hinweisen, dass es hier keine Abbruchrate aufgrund von irgendwelchen Compliance-Effekten oder deswegen, weil der Patient die Studie verlassen hat, oder wegen sonst irgendwas gibt, sondern tatsächlich aufgrund von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen. Es gab tatsächlich ein, zwei Patienten, die eine Zwei-Tages-Therapie abgebrochen haben. Das war also möglich. Wir möchten darauf hinweisen: Es ist wirklich die Therapie und dann auch natürlich die Therapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die der Grund war, warum die Therapie abgebrochen wurde. Das ist also bei unserer Therapie möglich; es ist geschehen. Aber nichtsdestotrotz haben wir gerade in diesem Endpunkt deutliche Vorteile. Diese extrem kurze Anwendungsdauer bringt entsprechende Vorteile mit sich.

Zu der Frage, Frau Müller, die ursprünglich Frau Wieseler gestellt hatte und die Sie noch einmal aufgebracht haben: Am Ende des Tages haben wir keinen Head-to-Head-Vergleich und können einen klassischen adjustierten indirekten Vergleich nicht durchführen. Ich denke, worauf Frau Wieseler angespielt hat, was wir aber firmenseitig nicht umgesetzt haben, ist: Wir setzen jetzt hier in dem Vergleich nach Bucher zwei Vehikel, die relativ unterschiedlich sind. Das Hyaluronsäure-Vehikel ist von allen bekannten Therapien vielleicht das Vehikel, das die meiste Wirkung hat. Andere Vehikel, die in der Dermatologie bekannt sind, scheinen weniger Wirkung zu haben. Wenn wir uns über eine Kette mit denen verglichen hätten, wären wir vermeintlich etwas näher an den Zustand gekommen, dass die nun indirekt verglichenen Vehikel eventuell mehr den Zustand der hinreichenden Ähnlichkeit erreichen, sodass dann möglicherweise das Ergebnis etwas valider würde. Das haben wir aber firmenseitig verworfen, weil wir es gegen die längere Kette aufgewogen haben. Beantwortet das Ihre Frage, warum wir es nicht gemacht haben?

Frau Dr. Müller: Mit Einschränkungen, aber im Prinzip ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Herzlichen Dank. – Frau Müller hat allerdings noch eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Ich möchte noch ganz kurz zu den Therapieabbrüchen fragen. Das, was Sie da ausgeführt haben, ist natürlich gut nachvollziehbar. Die Frage ist nur: Sie haben sowohl die Zahl der Therapieabbrüche als auch die kürzere Krankheitsdauer sozusagen als etwas gewichtet, was für Ingenolmebutat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie spricht. Ich kann auch nach den Ausführungen jetzt noch nicht ganz nachvollziehen, inwiefern man die Frage der Therapieabbrüche, die normalerweise ein separates Kriterium ist, hier wirklich unabhängig von der Behandlungsdauer verwerten kann. Aus meiner Sicht ist nach wie vor nicht ganz klar, wie man das vergleichen kann,

auch wenn einzelne Patienten bereits während dieser zwei- oder dreitägigen Therapiedauer abgebrochen haben. Das kann ich trotzdem noch nicht ganz nachvollziehen.

Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma): Tatsächlich wurde das gerade nur in einem Satz hintereinander genannt. Da gibt es keinen Zusammenhang. Das eine ist ein Vorteil, den ich gerade noch einmal genannt habe. Das andere – da haben Sie recht, das hat damit eigentlich gar nichts zu tun – ist ein sicherheitsrelevanter Aspekt, der den Patienten sehr stark betrifft. Die beiden hängen gar nicht miteinander zusammen. Warum genau die Therapie abgebrochen wird, ist natürlich auch nicht die entscheidende Frage. Wichtiger ist der Zustand, dass hier in diesem Falle nicht abgebrochen wird. Uns war der Hinweis wichtig, dass sie dennoch abgebrochen werden könnte. Also, es ist nicht so, dass man einen Vergleich anstellt, der überhaupt nicht zulässig wäre. Aber es hat – da haben Sie recht – mit dem Ersten nichts zu tun. Ich habe das nur noch einmal als Vorteil ins Spiel gebracht, den die Firma für dieses Produkt sieht. Aber der hat hier keine wirkliche Auswirkung.

Herr Dr. Hutt (LEO Pharma): Ich möchte nur kurz ergänzen: Für uns war das auch deshalb relevant, weil es gerade im Praxisalltag eine große Bedeutung haben muss und wir davon ausgehen, dass eine höhere und bessere Behandlung von AK-Patienten mit unserem Produkt möglich ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hutt. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe auch noch eine Nachfrage zu den Vehikeln und den indirekten Vergleichen. Sie erwähnten vorhin, dass Sie bei den 5-FU-Studien auf die gleichen Probleme gestoßen seien. Ich meine, Sie sagten auch, dass es ein Sicherheitsproblem geben könnte. Da hätten Sie sich ja eigentlich ganz gut profilieren können. Ist es tatsächlich so, dass die Vehikel genauso unvergleichbar sind wie die in den Diclofenac-Hyaluronsäure-Studien, oder ist das jetzt nur eine Annahme, oder kann man dazu gar nichts sagen? Wenn es vergleichbarer oder einfacher wäre, wäre das natürlich ein methodisch durchaus einfacherer Vergleich gewesen. Das wäre eine Frage. Dann habe ich noch Fragen zu den Endpunkten. Aber vielleicht gehen Sie erst einmal darauf ein.

Herr Dr. Hutt (LEO Pharma): Der Grund dafür, warum 5-FU nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie genommen wurde, liegt in dem, was Herr Macheleidt vorhin gesagt hat: Die beiden Behandlungskonzepte sind verschieden. Wir vergleichen hier eine feldgerichtete Therapie; das haben wir jetzt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht. Mit 5-FU wäre das nicht möglich gewesen. Damit hat sich das schon von der Seite her erledigt

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, sind Sie damit zufrieden?

Herr Dr. Eyding: Wer hat denn die zweckmäßige Vergleichstherapie 5-FU vorgelegt oder vorgeschlagen? Sie haben ja auch selber gesagt, dass es nur bedingt irgendwie nicht als Therapie in diese Richtung aufzufassen wäre. Insofern wäre ich schon froh, wenn ich noch eine Antwort dazu bekommen würde, wie man diese Vehikel-Frage beantworten kann.

Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma): Also, diese Vehikel-Frage kann, wie wir eingangs bereits sagten, tatsächlich nicht geklärt werden. Es bleibt offen, ob das 5-FU-Vehikel und das Picato[®]-Vehikel ähnlicher wären oder hinreichend ähnlicher wären als die beiden jetzt entsprechend verglichenen. Das kann tatsächlich leider im Moment nicht beantwortet werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das ausreichend, Herr Eyding?

Herr Dr. Eyding: Das ist für mich erst einmal ausreichend, danke schön. – Ich habe aber noch eine Frage zu den Endpunkten. Sie haben ja die Abheilungsrate rein klinisch beurteilt. Es gibt ja auch die Möglichkeit, das pathologisch beurteilen zu lassen. Meine Frage lautet: Was hätte das für einen Unterschied gemacht?

Im Anschluss daran würde ich von Ihnen gerne eine Stellungnahme dazu haben, was es heißt, dass Sie relativ hohe Rezidivraten mit 50 Prozent pro Jahr haben. Das gibt es bei anderen Produkten auch. Aber gibt es irgendwelche Hinweise darauf, dass es tatsächlich auch die Transformationsrate in die Malignität verändert oder verringert?

Herr Gilzinger (LEO Pharma): Die Frage der Rezidive ist immer eine sehr schwierige. Man muss nämlich auf der einen Seite sagen: Es gibt einen Anteil von Patienten, die in dem Bereich vielleicht wieder eine Läsion haben, und das ist dann ein Rezidiv. Aber das bedeutet ja dennoch, dass ich einen Großteil der aktinischen Keratosen in dem Bereich beseitigt habe.

Warum nur klinisch, das kann ich so jetzt natürlich auch nicht beantworten. Das Studienprogramm ist letztlich entworfen worden von einer Firma, die die Firma LEO nachher übernommen hat. Das ist ein klinisches Vorgehen, ganz lege artis, wie es letztlich auch in den Studien zuvor bei anderen Präparaten erfolgt ist. Nichtsdestotrotz gibt es natürlich die Bestrebung, das histologisch zu verifizieren und eben auch zu schauen, ob man denn eine Wirkung auf diese subklinischen Läsionen hat; denn wir reden ja hier von einer Feldtherapie, von Feldkanzerisierung. Da sind letztlich auch Ergebnisse veröffentlicht worden, auch von der Charité, wo man eben mittels konfokalen Lasermikroskops geschaut hat, ob es denn einen Effekt auf die subklinischen Läsionen gibt. Wir können ganz klar sagen: Ja, wir haben einen Effekt auf die subklinischen Läsionen.

Das Ganze lässt sich natürlich auch durch In-vivo- und In-vitro-Tierexperimente und Zellkulturen nachweisen; in denen hat man das schon gesehen. Klar, das waren jetzt keine humanen Modelle, das waren zum Teil Mausmodelle; aber dafür haben wir eben diese Verifizierungsstudien, die übrigens auch seitens der EMA letztlich gefordert worden waren. Wir haben sie durchgeführt und haben eben diese Ergebnisse zutage fördern können bzw. haben die Ergebnisse aus den vorangehenden bzw. vorausgehenden In-vitro- und In-vivo-Modellen weitestgehend bestätigen können. So sagen wir da schon: Ja, da gibt es Verifizierungen. – Im Rahmen der klinischen Studien war es nicht so. Da wurden Läsionen gezählt, wie das im Übrigen bei den anderen Therapien auch beim Vergleichskomparator in den Zulassungsstudien gewesen ist.

Herr Dr. Hutt (LEO Pharma): Herr Macheleidt würde gerne noch eine Ergänzung machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön. Herr Macheleidt.

Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma): Als Ergänzung noch: Die Blickdiagnostik, die hier verwendet wurde, um den primären Endpunkt zu ermitteln, erscheint relativ gesehen invalide. Die Histologie erscheint natürlich besser geeignet. Klar ist aber auch, dass in der Literatur beschrieben ist, dass die Blickdiagnose des Dermatologen in den weitaus meisten Fällen, das heißt mindestens 70 bis 90 Prozent, durch eine nachfolgende Histologie bestätigt wurde. Das Problem mit der Histologie ist, dass man natürlich in dermatologischen Studien ungern den Patienten mit Stanzen malträtiert, die man da entsprechend nehmen muss. Allerdings hat die Firma diese histologischen Untersuchungen auch nachgeliefert bzw. ist noch dabei, diese nachzuliefern. Also, die Blickdiagnostik, die der Dermatologe durchführt, ist, auch wenn das für viele etwas invalide erscheint, absolut ausreichend.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, noch eine Nachfrage. Bitte.

Herr Dr. Eyding: Es geht darum, inwiefern das tatsächlich einen Einfluss auf die Transformation in Malignität, also dass es ein Plattenepithelkarzinom wird, hat. Man könnte sich ja vorstellen, dass, wenn man eine hohe Rezidivrate wie bei vergleichenden Produkten hat, aber in dem Falle halt auch, gerade die Zellen, die dann zur Transformation führen, eben nicht eradiziert worden sind, sondern stehen geblieben sind und deshalb die Transformationsrate in die Malignität eigentlich überhaupt nicht beeinflusst worden ist. Das wäre ja durchaus ein sehr relevantes Maß. Da würde ich Sie noch einmal um eine Stellungnahme bitten.

Herr Gilzinger (LEO Pharma): Das ist natürlich so nicht untersucht worden. Aber das ist sicherlich ein interessanter Ansatz, um zukünftig daran zu arbeiten. Klar ist jedoch – das ist jedenfalls in der Literatur so beschrieben – die gemeinsame Genese von aktinischen Keratosen und dem Plattenepithelkarzinom, die eben mit Veränderungen beginnen, die für beide gleich sind. Bei der Weiterentwicklung zum Plattenepithelkarzinom kommen eben weitere Veränderungen hinzu. Wie gesagt, der Anfang ist beiden gemein. Da stehen in der Regel am Beginn häufig p53-Mutationen. Es ist natürlich nicht voraussagbar, welche dieser transformierten Keratinozyten sich dann wirklich noch weiterentwickeln oder welche sich vielleicht auch spontan wieder in Remission begeben. Das ist aber für uns alle derzeit ein noch ungeklärter Punkt.

Herr Dr. Hutt (LEO Pharma): Ich möchte bitte noch ergänzen. – Das ist tatsächlich auch so aus der Herangehensweise, aus den Konzepten der Behandlung dieser Erkrankung. Es ist, glaube ich, noch einmal wichtig, hervorzuheben: Wir haben experimentelle Daten, die zeigen, dass Ingenolmebutat hochwirksam in Tumorzellen ist. Wenn wir aber eine eindeutige Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms oder eines Melanoms haben, ist es nicht die Therapie der Wahl, ein Topikum anzuwenden. Bei den aktinischen Keratosen ist es etwas ganz anderes. Sie haben eine Krebsvorstufe, und wenn wir hier eine Feldschädigung haben, ist eigentlich die Herangehensweise eine topische. Von daher ist die Frage, die Sie aufgeworfen haben, aus der wissenschaftlichen Perspektive hochinteressant. Wir werden sicherlich in der Entwicklung unserer Ingenole – ich hatte es ja gesagt: der erste Vertreter einer Klasse – auch mehr in diese Richtung arbeiten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Als nächstes habe ich Herrn Ermisch, Frau Zentner, Frau Müller. Dann würde ich gerne Herrn Professor Weichenthal als Kliniker die Möglichkeit geben, aus Sicht der Praxis etwas zu sagen. Aber zunächst haben wir noch drei Fragen. – Herr Ermisch, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Ich habe zwei Fragen, die auch in Richtung der UE gehen. Die eine betrifft die Therapieabbrecher. Zum einen passen, zumindest laut meiner Lesart, die Zahlen im Dossier nicht so ganz zusammen. Sie haben an unterschiedlichen Stellen unterschiedliche Abbrecherzahlen genannt. Im Schlusssdiagramm stehen andere als bei den entsprechenden Endpunktbetrachtungen. Zum anderen gibt es, wenn man in die Veröffentlichung im *New England Journal* reinschaut – die Daten sind zwar aggregiert –, durchaus auch noch relevante Zahlen von Patienten, die nicht als Abbrecher gezählt wurden, obwohl sie die Therapie nicht vollständig zu Ende geführt haben, sondern nur einen Teil der Dosen angewandt haben. Es gibt dann weiterhin auch Personen, die nicht als UE-Abbrecher gezählt sind, aber durchaus die Studie noch abgebrochen haben, ohne dass im Paper bzw. im Dossier die Gründe dafür diskutiert würden. Da würde ich gerne einmal Ihre Einschätzung hören. Was ist dazu zu sagen?

Dann allgemein zu den UE. Es ist ja ein bisschen bedauerlich, dass kein wie auch immer gearteter Vergleich zwischen dem Diclofenac-Gel und Picato® möglich war, was die Endpunkte der UEs angeht, weil die Darstellung unterschiedlich ist. Mir ist klar: Sie können die Studien zu Diclofenac nicht

ändern. Da haben Sie auch nur das, was öffentlich ist. Aber bei Ihren Studien haben Sie ja die Primärdaten. War es da wirklich nicht möglich, die LSRs und die UE zusammenzufassen und so eine vergleichbare Datenbasis zu schaffen?

Herr Gilzinger (LEO Pharma): Zusammenfassend zu den LSRs und anderen UE möchte ich eine Bemerkung machen. Damals, als es darum ging, das Präparat von der FDA zuzulassen, hat die FDA gefordert, dass man sozusagen einen kleinen Score zur Beschreibung dieser LSRs einführt. Dem ist man dann gefolgt. Da hat sich ein Expertenkonsensus von 36 Dermatologen gebildet, und die haben eben diesen LSR-Score entwickelt. Der bestand ursprünglich nicht nur aus sechs Punkten, wie er jetzt in der Folge verwendet wurde, sondern er beinhaltete sogar noch Hypopigmentierungen, Hyperpigmentierungen und Narbenbildungen. Dann hat der Expertenkonsensus in Diskussion mit der FDA das aber wieder verworfen, weil man gesagt hat, diese sechs LSRs, über die wir jetzt hier sprechen, sind durch die Therapie induzierte, nicht unerwünschte – sage ich jetzt mal –, sondern mit dem Wirkmechanismus im Zusammenhang stehende Erscheinungen, wohingegen Hypopigmentierungen, Hyperpigmentierungen und Narbenbildungen, die ja auch bleibend sind, davon abzugrenzen sind. So entstand dann dieses Konstrukt. Okay, diese LSRs muss man beschreiben, die soll man beschreiben. Aber sie sind im Übrigen auch in der amerikanischen Fachinformation nicht als Nebenwirkungen aufgeführt; sie sind davon getrennt. Die EMA hat das hier halt ein bisschen anders gesehen, und wir mussten das jetzt sozusagen subsumieren. Aber es sind keine klassischen unerwünschten Nebenwirkungen, die damit im Zusammenhang stehen.

Herr Dr. Hutt (LEO Pharma): Ich habe noch eine Ergänzung zu dem, was Sie an zusätzlichen Fragen aufgeworfen haben. Das ist tatsächlich immer ein Dilemma, wenn man eine Datenbasis und dann verschiedene Publikationen hat oder auch bei verschiedenen Analysen dann halt mit anderen Endzahlen arbeiten muss. Das kann ich leider auch nicht beheben. Wir versuchen, bestmögliche Transparenz herzustellen. Im Rahmen der Publikationen im *New England Journal of Medicine* ist ja zu einem gewissen Zeitpunkt eine gewisse Datenbank eingeflossen, dann wurde das Manuskript eingereicht, dann wurde es „reviewed“, da liegen teilweise andere Fallzahlen zugrunde als dann letztendlich bei der EMA oder bzw. bei der FDA eingereicht wurden. Das ist einfach the Name of the Game im Rahmen von Arzneimittelzulassungen. Da kann ich tatsächlich nur mit Transparenz und mit dem Darlegen der unterschiedlichen Zahlen vorgehen. Ich kann es nicht auflösen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hutt. – Herr Ermisch, Sie haben noch eine Nachfrage.

Herr Dr. Ermisch: Es ist ja nicht so, dass sich die Endzahlen unterscheiden. Die sind gleich, das passt. Sie haben da die Safety-Population, sowohl im Dossier als auch in der Publikation. Das ist so weit okay. Es stimmt. Nur innerhalb des Dossiers tauchen im hinten genannten Flussdiagramm andere Abbrecherzahlen als vorne bei dem entsprechenden Endpunkt auf, als wären da irgendwelche einmal raus- und einmal reingerechnet worden. Es geht auch in beide Richtungen. Es ist nicht einmal zu ihrem Vor- oder Nachteil. Es ist nur unklar für mich. Vollkommen daneben stehen eben die Patienten. Ich habe das hier: „Two received only two doses, three received only one dose“, und der Rest hat, obwohl sie nicht die vollständigen Anwendungen durchgezogen haben, trotzdem nicht abgebrochen, aus welchem Grund auch immer. Was soll man denn sonst machen, außer nicht mehr anzuwenden, um zu sagen: Ich breche hier ab.

Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma): Ich habe jetzt natürlich kein konkretes Bild vor Augen, wie diese Diskrepanzen zustande kommen. So genau habe ich das Dossier nicht im Kopf. Dieser Endpunkt ist

in den Studienberichten, die Ihnen hoffentlich vorliegen, berichtet worden. Von dort ist er dann entsprechend ins Dossier übertragen worden. Zu dieser Diskrepanz kann ich jetzt nicht konkret Stellung nehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Jetzt kommt Frau Zentner. Bitte.

Frau Dr. Zentner: Ich hätte eine Frage zu den Patientenzahlen. Ich weiß nicht, ob es jetzt noch zu früh ist. Dann würde ich diese Frage zurückstellen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein, stellen Sie sie ruhig.

Frau Dr. Zentner: Gut. – Es geht jetzt um das Thema Patientenzahlen, nicht um den Zusatznutzen. Sie haben ja im Dossier auch die Anzahl der potenziellen Patienten in der GKV-Population dargestellt. Dazu habe ich zwei Fragen. Die eine zielt auf Ihr ganz spezifisches Anwendungsgebiet ab. Sie haben ja das Anwendungsgebiet nicht hyperkeratotischer und nicht hypertropher aktinischer Keratosen. Ich würde gerne einfach Ihre Einschätzung hören, wie man das in Patientenzahlen sinnvoll umsetzt.

Die zweite Frage zielt ein bisschen konkreter auf die ICD-Schlüsselabfrage ab, die ja Ihren Daten zugrunde liegt. Uns ist nicht ganz klar, inwiefern oder warum Sie In-situ-Karzinome in die Zählung mit eingeschlossen haben; denn diese sind ja in dem Sinne nicht nur spezifisch für die aktinische Keratose.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Macheleidt, bitte.

Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma): Was die Epidemiologie angeht, kann man, glaube ich, nach heutigem Stand die genaue Anzahl der Patienten mit nicht hypertrophen, nicht hyperkeratotischen aktinischen Keratosen eigentlich nicht abschätzen. Wir sind da im Dossier eher konservativ vorgegangen mit der Begründung, dass ein Patient unterschiedliche Formen, unterschiedliche Stadien aktinischer Keratosen haben kann, sodass man, wenn man die Population oder die GKV-Population berechnen möchte, eventuell keinen ausnehmen kann. Das IQWiG hat an dieser Stelle abgeschätzt, dass es ungefähr 90 Prozent der Gesamt-GKV-Population wären. In unserer schriftlichen Stellungnahme konnten wir das nachvollziehen. Das ist, glaube ich, eine Größenordnung, die stimmt. Allerdings gibt es da keine richtig valide Basis. Das ist einfach nicht bekannt. Für das andere, sozusagen den Ausschluss eines Teils der GKV-Population aufgrund der Lokalisation am Ohr, an der Nase, in den Nasenlöchern und am Auge, gilt das Gleiche. Es gibt nicht hinreichend Daten dafür, um wie viel das die GKV-Population reduzieren würde.

Ich müsste Sie bitten, den zweiten Teil der Frage zu wiederholen.

Frau Dr. Zentner: Sie hatten ja in Ihrer Zählung letztendlich mehrere ICD-Schlüssel berücksichtigt und insbesondere auch den Schlüssel „Carcinoma in situ“, der ja nun nicht wirklich spezifisch für die aktinische Keratose ist, sondern auch andere Carcinomata in situ berücksichtigt.

Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma): Das beruht gar nicht auf unserer Zählung, sondern das ist eine Publikation von Frau Schäfer aus dem Haus von Professor Augustin. Da ist es so, dass tatsächlich beide ICD-10-Codes, L57.0 und D04 verwendet werden. Ich gebe Ihnen recht – das ist auch die Meinung unseres Hauses –, dass die meisten aktinischen Keratosen eigentlich L57.0 zu codieren wären und nicht D04. Fakt ist aber – das ist nicht nur unsere Meinung –, dass das tatsächlich differenziert gehandhabt wird. Es gibt etliche entsprechende D04-Codierungen, und in der Leitlinie selber steht –

das ist vielleicht etwas unglücklich – dann noch eine dritte Codierung: C44. Da schießt man aber vielleicht wirklich über das Ziel hinaus, weil das zu schwere Entartungen sind, die mit den aktinischen Keratosen im klassischen Sinne, so wie wir sie auch mit unserem Präparat behandeln können, eigentlich weniger zu tun haben. Also wir glauben, dass hier tatsächlich die Codierungsrealität abgebildet ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das war jetzt zur Patientengruppe. – Frau Müller, Zusatznutzen nehme ich an.

Frau Dr. Müller: Ja. Ich komme noch einmal zurück – es ist jetzt etwas unpraktisch, dass es durcheinander ging – auf das, was Herr Eyding dankenswerterweise adressiert hatte, nämlich die Frage der Malignisierung und inwiefern sozusagen die klinische Diagnose, die ja der primäre Endpunkt war, das klinische Clearing, verifiziert wird. Endpunkt ist ja im Endeffekt, denke ich, das Therapieziel, das dahintersteht. Oder: Die Ratio ist ja eigentlich, dass man Karzinome verhindern will, und es ist weniger eine kosmetische Indikation. Bitte korrigieren Sie mich, falls dies falsch ist. Sie hatten ja gesagt, dass Daten zu dieser Fragestellung aus der Charité veröffentlicht wurden, wenn ich das richtig verstanden habe. Ich hatte das so verstanden, dass die EMA oder das CHMP – das hatten Sie auch gesagt – diese Daten zur histologischen Bestätigung gefordert hatten. Da gibt es jetzt, soweit ich weiß, eine Studie, die LPR41-62. Beinhaltet das, was jetzt veröffentlicht worden ist, die Ergebnisse dieser Studie?

Eine weitere Frage. Sie hatten irgendwas von Laser gesagt. Wie wurde das bestätigt? War das – unbenommen der Probleme, die natürlich da sind, wenn man da Biopsien macht – wirklich eine histologische Sicherung, oder wurde das anders nachgewiesen?

Herr Gilzinger (LEO Pharma): Also wenn ich über diese Studie gesprochen habe, dann bezog sich das natürlich nicht darauf, dass man irgendwo Progressionsverhalten usw. zeigen könnte. Es ging rein darum, ob man mit Ingenolmebutat ein Präparat zur Behandlung einer Feldkanzerisierung zur Verfügung hat. Da hat sich gezeigt: Ja, über das Verfahren der konfokalen Lasermikroskopie. Das ist ein Verfahren, bei dem man quasi Histologien hat, ohne Histologien nehmen zu müssen, und bei dem man ein echtes Monitoring von Läsionen machen kann, weil man ja nichts wirklich herauschneidet, sondern eine Mikroskopie macht; das ist ein spezielles Verfahren. Man kann sozusagen horizontale Schichten abbilden und dann Läsionen wie auch subklinische Läsionen damit behandeln. Dieses Verfahren wird natürlich im Routinebetrieb nicht stark eingesetzt; man muss dafür sehr spezifische Kenntnisse haben. Frau Dr. Ulrich von der Charité konnte eben zeigen, dass es eine Wirkung auf subklinische Läsionen gibt.

Zur anderen Frage. Progression oder klinische Endpunkte in den Studien zu beurteilen, ist natürlich auch immer eine Frage einer gewissen Risikostratifizierung. Wie Sie ganz richtig gesagt haben, machen wir das nicht aus kosmetischen Gründen, sondern deswegen, weil wir das Risiko minimieren möchten, dass sich aus aktinischen Keratosen beim Patienten möglicherweise Plattenepithelkarzinome entwickeln. Wir wissen aber nicht, welche aktinische Keratose sich zu einem Plattenepithelkarzinom weiterentwickeln wird und welche nicht. Wir wissen nur, dass es ein Entartungsrisiko – das ist in der Literatur beschrieben – von circa 10 Prozent bei immunkompetenten Patienten gibt; bei immun-komprimierten Patienten steigt es auf 30 bis 40 Prozent. Insofern war diese Studie, wie gesagt, jetzt nicht darauf ausgelegt, ob man Progressionen zum SCC zeigen kann.

Frau Dr. Müller: Das war schon klar. Da ging es bloß darum, ob die klinische Heilung histologisch wirksam belegt werden kann. Es wäre ja dann ein Schritt weiter: Was passiert weiter? Findet eine

Malignisierung statt? Wird es zum Karzinom oder nicht? Das ist ja das, was man eigentlich wissen wollte, der Endpunkt, der eigentlich wirklich interessiert.

Herr Dr. Hutt (LEO Pharma): Da haben Sie vollkommen recht, Frau Müller. Das ist genau das, weswegen man behandelt. Letztlich möchte man ein gewisses zukünftiges Ergebnis verhindern, es ist aber in der Natur dieses langen Verlaufs der Kinetik, dass die entsprechende Zeitdauer halt nicht im Rahmen von Entwicklungsprogrammen für ein Arzneimittel abgebildet werden kann. Aber heutzutage – auch das haben Sie zu Recht angesprochen – bespricht man bei der Zulassung natürlich auch, welche weiteren Programme man fährt, und dazu zählen auch solche Programme, die dieser Fragestellung zukünftig nachgehen. Es bleibt einfach die grundlegende Annahme, dass eine deutliche Verkürzung der Anwendungs- und der Krankheitsdauer im praktischen Alltag eher eine Chance hat, das gewünschte Ergebnis zu erzielen, als die bisher vorhandenen Therapieoptionen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Der praktische Alltag ist, glaube ich, das richtige Stichwort, um Herrn Professor Weichenthal an der Stelle zu Wort kommen zu lassen. Herr Professor Weichenthal, Sie hatten ja auch Stellung genommen. Sie haben jetzt hier den aktuellen Verlauf der Diskussion verfolgen können, und zwei, drei Fragestellungen, die insbesondere Frau Müller gerade adressiert hatte, stehen noch im Raum. Vielleicht können Sie uns aus Ihrer Sicht darstellen, wie diese Fragestellungen möglicherweise beantwortet werden können.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Gerne. – Vielleicht ganz kurz zu meiner Person. Ich bin Oberarzt in der Universitätshautklinik in Kiel und Mitglied des Vorstandes der ADO, der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie. Ich würde ganz gerne kurz auf die Punkte eingehen, die uns zu unserer Stellungnahme bewogen haben, und darauf, was wir in der Stellungnahme adressieren. Dann würde ich noch zu ein paar praktischen Aspekten, die hier jetzt diskutiert worden sind, Stellung nehmen und vielleicht zur Aufklärung beitragen.

Was uns im Vorstand der ADO ein bisschen irritiert hat, nachdem das IQWiG seine Stellungnahme veröffentlicht hat, war tatsächlich, dass die Sache für unsere Begriffe – wir sind eine dermatologische und keine statistische Fachgesellschaft – relativ kurz und bündig abgehandelt wurde, indem gesagt wurde: Es gibt keinen Head-to-Head-Vergleich. Es gibt ein Problem mit dem Vehikel und der Methodik in den Unterlagen, die die Firma eingereicht hat. Insofern erübrigt es sich, hier einen Nutzen vergleichend bewerten zu wollen. – So liest sich die Stellungnahme ein bisschen. Der Grund, weshalb wir dadurch irritiert waren, war, dass wir in der Tat in der Anwendung, die für einige von uns natürlich nach der Zulassung erst relativ kurzfristig war, aber auch in dem, was dazu bekannt und veröffentlicht war, deutliche Unterschiede sehen.

Auch wir sehen natürlich vor allen Dingen das Problem des Vehikels bei den aktinischen Keratosen. Das, was vorhin gesagt wurde, ist richtig. Die Definition solcher Präkanzerosen auf klinische Art und Weise durch Blickdiagnostik und nicht, indem ich dem Patienten Hautbiopsien entnehme, ist eine relativ sichere Methode. Nichtsdestoweniger ist es so, dass ich sicherlich 10 Prozent oder mehr Läsionen identifiziere, die unter Umständen gar keine relevanten Präkanzerosen sind. Damit muss man im Alltag leben, das ist auch im Prinzip in Ordnung. Denn wir haben heute überwiegend Patienten, die nicht eine aktinische Keratose, auch nicht zwei oder drei haben, sondern die eben ein Dutzend, zwei Dutzend oder mehr haben. Das ist im Moment im klinischen Alltag ein bisschen der demografischen Entwicklung geschuldet. Wir haben im stationären Bereich bei uns in der Klinik natürlich überwiegend Patienten, die operativ versorgt werden. Es ist mittlerweile die Regel, dass solche Patienten, sei es mit invasiven Plattenepithelkarzinomen oder eben Präkanzerosen, nicht einen und nicht zwei, sondern eben vier, fünf, sechs Eingriffe während eines solchen stationären Aufenthalts haben. Das ist

das, was hier mit Feldkanzerisierung schon wiederholt angesprochen worden ist. Die der chronischen Lichtexposition ausgesetzten Hautbereiche, Gesicht, unbehaarte Kopfhaut, weisen in der Regel durchgehend flächig mehr oder weniger ausgeprägte prämaligne oder präkanzeröse Veränderungen auf.

Unsere Sicht auf die zur Verfügung stehenden Optionen ist, dass wir alle schätzen. Ich habe hier heute keinen Interessenkonflikt, weder mit der einreichenden Firma noch mit anderen hier vertretenden Firmen. Vielmehr sind wir froh über Optionen, die wir zur Verfügung haben. Wenn ich mir die Indikation und die dazu zur Verfügung stehenden Informationen zur Wirksamkeit ansehe, habe ich in der Tat schon ein gewisses Unterscheidungsmerkmal. Ich kann mir die Zahlen nicht alle merken, aber eine grundsätzliche Zahl habe ich im Kopf, weil die betreffende Studie so prägnante Zahlen hat. Bei einer Studie mit Diclofenac-Natrium ist es so gewesen: komplette Abheilungsrate 33 Prozent mit dem Verum, 10 Prozent mit dem Placebo. Das macht einen als Kliniker natürlich hellhörig; denn diese Ratio zwischen Verum und Placebo ist eben nicht besonders gut. Nun mag man sagen: „Na gut, dann ist das Placebo eben auch wirksam“, aber das ist ja eigentlich nicht der Sinn der Verwendung eines Placebos. Daher muss ich also sagen: Dort wird eine gewisse begrenzte Wirksamkeit nachgewiesen, die wir auch schätzen, wir setzen es auch ein. Aber es kann durchaus bedeuten, dass hier bei der Auswahl der Zielläsionen eben auch etwas anderes vorliegt als bei Studien, die mit dem Placebo 4, 5 oder 3 Prozent komplette Clearance haben. Das einmal vorausgeschickt.

Wenn ich dann die Daten für Ingenolmebutat dagegenhalte, muss ich sagen, dass das, was dort gezeigt wird, überzeugend ist, nämlich eine vergleichende Ratio von 44 Prozent zu etwa 3 oder 4 Prozent. Das ist das, was man bei einer placebokontrollierten Studie gerne sehen möchte. Jetzt kann man auf der einen Seite bezüglich der Methode natürlich sagen, dass man, wenn das Vehikel nicht vergleichbar ist, das Problem hat, dass man die Wirksamkeit nicht vergleichen kann. Das billige ich den Biostatistikern zu. Auf der anderen Seite muss ich einfach sagen: Für die klinische Indikation macht es schlicht und ergreifend einen Unterschied. Hier wird so ein bisschen diese Problematik eines problematischen Vehikels mit 10 Prozent Abheilungsrate einer Seite zugeschoben, die dafür im Prinzip nichts kann. So viel zu dieser Frage.

Die Frage der Anwendung ist auch hier angeklungen. Wenn eine Therapie nach einem Tag oder nach drei Tagen beendet ist, ist klar, dass die Abbruchrate geringer ist. In der Praxis ist die Situation natürlich ein bisschen anders als in einer klinischen Studie. In der Praxis sehe ich relativ häufig Patienten, die in der konsequenten Anwendung – in diesem Fall dann des Diclofenacs – nachlassen. Das heißt, es ist nicht so sehr eine Frage der nebenwirkungsbedingten Abbrüche als eine Frage der Compliance. Da ist es bei dem hier heute verhandelten Verfahren natürlich ähnlich wie bei der fotodynamischen Therapie oder allen Therapien, die kurzzeitig sind und vielleicht etwas heftigere Nebenwirkungen haben. Aber man kann tatsächlich als Vorteil werten, dass wir die Therapie wie intendiert zur Anwendung bringen können. Das haben wir im Prinzip als Vorteil dieser Therapie angesehen. Für uns ist es vom Praktischen her relativ egal, ob wir das für eine Kurzzeitanwendung verordnen oder ob wir es für eine längerfristige Anwendung verordnen. Aber seitens des Patienten und der Compliance ist es natürlich wichtig.

Das waren die Gründe, weshalb wir gesagt haben: Diese hier schon erwähnte Metaanalyse – ich glaube, sie wurde im März publiziert; das war wahrscheinlich tatsächlich zu spät, um in der Bewertung eine Rolle zu spielen – bildet nicht nur hinsichtlich des Vergleichs von Ingenolmebutat und Diclofenac eine aus unserer Sichtweise sehr gute Auswertung ab, sondern auch hinsichtlich der übrigen dort dargestellten Verfahren; da waren Fluorouracil und fotodynamische Therapie enthalten. Diese gesamte Abstufung, die da gemacht wird, erscheint ausgesprochen realistisch, wenn man den klinischen Praxiseinsatz ansieht. Man berücksichtigt eben tatsächlich die Auswahl der Läsionen, die

Auswahl der Größe der Felder, die ich behandeln will, und unterscheidet eben, ob es läsionsgerichtet ist und ob es mehrere Läsionen sind. Das ist so ein Graubereich, wo wir dann in eine feldgerichtete Therapie übergehen. Also, wir würden sehr empfehlen, diese Daten, die dort publiziert sind, trotz aller methodischen Probleme mit dem Vehikel stärker zu berücksichtigen.

Ich möchte noch ganz kurz auf einige Punkte zu sprechen kommen, die hier ein bisschen strittig diskutiert worden sind. Es ist natürlich richtig, dass man hier, wenn wir über Präkanzerosen reden, keine Kosmetik betreiben will, sondern tatsächlich das Entstehen manifester Tumorerkrankungen verhindern will. Das Problem ist, dass die Entwicklung in ein invasives Plattenepithelkarzinom nicht kurzfristig ist, sondern dass wir dafür teilweise eben Jahre der Entwicklung beobachten müssten, und diese Patienten bzw. die Areale, die wir beobachten, bleiben natürlich nicht unbehandelt. Sie haben extremes Cross-over zu alternativen Therapieoptionen, und das hat natürlich damit zu tun, dass keine der verfügbaren Therapieoptionen heute das erfüllt, was hier teilweise angeklungen ist und was wir uns auch wünschen würden, nämlich eine dauerhafte solide Rezidivfreiheit, also quasi eine Erneuerung der Haut, das Ausmerzen der UV-bedingten präkanzerösen Schäden. Das gelingt nicht. All diese Therapieverfahren haben Rezidivraten, und die Patienten werden wiederholt behandelt.

Für alle Verfahren, die wir haben, kann man sagen, dass wir, solange die Patienten wieder zu uns kommen und wir sie behandeln können, erreichen können, dass es eben nicht zu ausgesprochen aggressiven lebensbedrohlichen invasiven Plattenepithelkarzinomen kommt. Es treten welche auf, aber sie sind dann in einem sehr frühen Stadium, und solange wir die Patienten unter solchen Therapien halten, können wir meistens tatsächlich das Auftreten invasiver Karzinome verhindern. Das ist der Punkt. Wir wiederholen Therapien, wir wechseln Therapien, und all die genannten oder hier infrage stehenden Therapien halten tatsächlich diese Entwicklung zum Karzinom eine Zeit lang auf.

Zur Einschätzung, was eigentlich aktinische Keratosen sind, möchte ich ganz kurz auf den Punkt „Carcinoma in situ“ eingehen. Es ist in der Tat so, dass wir heute, ähnlich wie das in der Gynäkologie oder in anderen Bereichen der Fall ist, ein histologisches Grading dieser aktinischen Keratosen durchführen. Wir haben drei Grade, und nach dem Ausmaß der dysplastischen Schädigung der Epithelzellen gruppieren wir – das machen wir auch bei uns in der Klinik so – den Grad III der aktinischen Keratosen in der Regel in die Gruppe der Carcinoma in situ ein. In dieser Gruppe D04, zumindest bei uns im Krankengut, findet sich etwa eine Ratio von drei zu eins: drei Teile hochgradig präkanzeröser aktinischer Keratosen zu einem Teil andere Präkanzerosen, insbesondere Morbus Bowen. Das ist ungefähr die Ratio, die wir finden, sodass die Einbeziehung dieser Gruppe mit einem kleinen Abschlag im Grunde ganz gut widerspiegelt, welche Zahlen da zu Buche schlagen.

Eine kurze Bemerkung zu der Laser-Histologie. Konfokale Laserscanmikroskopie ist in der Tat ein Verfahren, das vielleicht als gewisser Surrogatmarker dienen kann, wie ausgeprägt die dysplastischen oder präkanzerösen Schäden sind. Wir wären da eher zurückhaltend, das als In-vivo-Histologie zu bezeichnen. Ich glaube, es ist kein schlechter Surrogatmarker, aber es ersetzt die Histologie nicht. Das sage ich nur, damit hier nicht der Eindruck entsteht, man könnte ohne Rausschneiden tatsächlich Histologie betreiben. Das müsste ich hier einen Tick relativieren.

Dann vielleicht abschließend, damit ich hier nicht zu ausführlich werde. Wir würden uns definitiv wünschen, auch wenn das vielleicht jetzt hier in dieses Verfahren nicht hineingehört, und tatsächlich begrüßen, wenn es in diesem Vergleich Ingenolmebutat mit Diclofenac – das gilt aber auch für andere Substanzen – tatsächlich eine direkte Head-to-Head-Überprüfung gäbe. Völlig unabhängig davon, wie das hier jetzt heute beschieden wird, wäre es eben auch eine Adresse an den Hersteller, so etwas unter Umständen nachzuliefern. – Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Als Nächste Herr Eyding, Herr Dierks, Frau Müller.

Herr Dr. Eyding: Ganz kurz noch ein Kommentar zur Compliance. Es wird jetzt immer so gesagt, dass es mit der Compliance ein Problem wäre. Ich zitiere Kollegen Yentzer. Er war überrascht, dass es auch bei den 5-FU-Studien, die eine längere Anwendungsdauer haben, eben keine Compliance-Probleme gibt. Er erklärt das damit, dass die Leute halt tatsächlich Angst davor haben, dass sie Krebs bekommen, was sie natürlich zu einer Compliance bringt. Sie sehen irgendwelche Aktivitäten der Substanzen auf den Läsionen, sodass das als Argument zumindest in einer Studie, die ich gesehen habe, nicht einfach so unwidersprochen stehen bleiben kann.

Dann möchte ich darauf hinweisen, dass zur Langzeitbeobachtung der Transformation ja keine so lange Zeit nötig ist. Im Mittel brauchen diese aktinischen Keratosen ja zwei Jahre, um zu transformieren. Das heißt, es ist in Studien durchaus abbildbar. Es wäre wirklich wünschenswert, gerade wenn es das Bekenntnis gibt, dass es Ziel ist, letztlich diese Transformationen zu behandeln, das auch zu messen.

Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma): Ich habe dazu zwei Anmerkungen. Wir haben uns natürlich auf den Vergleich von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel und Ingenolmebutat konzentriert. Natürlich gibt es andere Therapien, wo vermeintlich auch die Compliance-Raten besser sind. Es gibt natürlich auch Therapien – Kryotherapie oder sonst was –, bei denen es vom Prinzip her keine Compliance gibt. In unserem hier verhandelten Vergleich sehen wir schon deutliche Vorteile für unser Präparat.

Vielleicht noch eine Anmerkung zu dem, was Frau Müller und Herr Weichenthal gerade sagten. Also, eine Open-Label-Vergleichsstudie wird die Firma durchführen. Das ist eine Vergleichsstudie; dabei kann natürlich nicht verblindet werden. Sie hat aber einen Drei-Jahres-Follow-up; sie ist jetzt im Moment in der Planung. Mit dieser Studie soll dann auch die Frage geklärt werden, ob Therapieareale oder Hautareale, die im Sinne einer AK-Therapie behandelt werden, auch vor der weiteren negativen Progression zum SCC irgendwie geschützt sind. Also, die Forderungen, die hier aufgestellt wurden, sind absolut berechtigt, und die Firma wird diesen Forderungen nachkommen und diese Studie dann vorlegen. Allerdings wird es noch ein paar Jahre dauern, bis wir die Daten zum Drei-Jahres-Follow-up haben. Die Firma wird aber diese Daten vorlegen.

Herr Dr. Hutt (LEO Pharma): Da muss ich noch ergänzen: Unstrittig ist aus unserer Sicht, dass jetzt schon die Datenlage einen Zusatznutzen belegt. Alles andere sind typische Maßnahmen, die im Rahmen von Lebenszyklusuntersuchungen dann auch ausgeführt und vorgenommen werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dierks, bitte.

Herr Prof. Dr. Dierks (BPI): Vielen Dank. – Ich habe eine kurze Anmerkung und eine grundsätzliche Stellungnahme zur Diskussion. Die Therapieabbrüche wurden hier thematisiert, und es wurde die Frage gestellt, ob die denn bewertbar sind, wenn nach zwei Tagen Behandlung der Patient am Tag 4 ja gar nicht mehr abrechnen kann. Ich glaube nicht, dass das der relevante Punkt ist; denn es macht ja einen Unterschied, ob ich da wochenlang etwas auftragen muss oder ob ich nach zwei Anwendungen mit dem Verfahren am Ende bin. Aus welchem Grund der Patient dann nicht mehr abbricht, ist ja irrelevant, wenn das Behandlungsziel auf diesem Wege erreicht werden kann. Also, das in den ethischen Bereich zu rücken, dass es aufgrund einer fehlenden Freiwilligkeit nicht mehr zum Abbruch kommen kann, halte ich im Hinblick auf das Therapieziel nicht für relevant.

Der wichtigere Punkt aber ist: Hier wurde jetzt eine Dreiviertelstunde über die Zulässigkeit der indirekten Vergleiche und deren Möglichkeiten diskutiert. Ich darf in Erinnerung rufen: Die Firma hat auf der Basis eines vom G-BA vorgeschlagenen Komparators ein Dossier eingereicht. Einer der maßgeblichen Unterschiede zwischen dem Komparator und der hier zu beurteilenden Pharmakotherapie ist die dramatisch verkürzte Behandlungsdauer. Die Verkürzung der Krankheitsdauer ist in der Nutzenbewertungsverordnung des Ministeriums als einer der wesentlichen Parameter für den Zusatznutzen ausgewiesen. Wenn jetzt das IQWiG in wissenschaftlich sauberer Arbeit auf der Basis seines Methodenpapiers sagt, wir können diesen indirekten Vergleich nicht akzeptieren, dann verdient das natürlich unseren Respekt, aber in einer zurücktretenden Gesamtschau muss man auch sehen, dass das Methodenpapier, ich sage mal, nicht vorrangig zum Nachweis topischer Dermatika entwickelt wurde, sondern es dabei im Wesentlichen um die Anwendung evidenzbasierter Medizin im Bereich von Pharmakotherapie, die klassischen RCTs zugänglich ist, geht. Und genau das bereitet ja hier die Schwierigkeit, weil ich den Patienten, die ja schon nach wenigen Tagen sehen, was auf ihrer Stirn oder auf ihrem Dekolleté passiert, nicht solche Kriterien zumuten kann. Da, denke ich, stehen wir dann auch in einer ganz grundsätzlichen Diskussion, ob wir nur noch dem, was hart evidenzbasierten Kriterien zugänglich ist, den Eingang in das System gewähren wollen oder auch Innovationen, die einfach plausibel sind. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dierks. – Wir haben keine ethische Betrachtung angestellt über die Frage, ob Abbruch freiwillig oder unfreiwillig ist, sondern wir haben die Frage diskutiert, ob ein nicht erfolgter Behandlungsabbruch bei einer Behandlung, die nur zwei Tage dauert, eben vergleichbar mit einer längerfristigen Therapie ist. Wobei ich Ihnen absolut recht gebe: Für mich ist entscheidend bei der Frage der Behandlungsabbrüche, ob die Therapie zum Erfolg führt. Vor diesem Hintergrund sind wir aber hier jenseits einer ethischen Betrachtungsweise.

Dass Sie Respekt vor dem Methodenpapier des IQWiG haben, ehrt Sie. Das ist auch sicherlich richtig. Dass wir die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung als Grundlage unserer Entscheidung nehmen, ist genauso selbstverständlich. Die entscheidende Frage ist hier aber nicht, ob wir etwas akzeptieren wollen oder nicht, sondern: Ist das, was vorgetragen wird, so valide, dass es berücksichtigt werden kann jenseits der Frage, welche Evidenz wir dann gerade am Ende zugrunde legen? Vor diesem Hintergrund macht die heutige Anhörung ja gerade Sinn. Deshalb haben wir uns ja eine Dreiviertelstunde über diese Fragestellungen unterhalten. – Frau Müller, Herr van Poppel und Frau Wieseler. Bitte.

Frau Dr. Müller: Erst einmal herzlichen Dank an Herrn Professor Weichenthal, denn Sie haben da einiges für mich doch noch einmal klarer sozusagen aus dem klinischen Alltag dargestellt. Was für mich jetzt vor allem interessant war, ist einfach die Problematik des Cross-overs aufgrund des erneuten Auftretens der Erkrankung. Wiederauftreten oder erneutes Auftreten, das ist ja teilweise nicht klar, sodass man praktisch keine Möglichkeit hat, die einzelnen Therapieoptionen nach einigen Jahren wirklich getrennt zu vergleichen. Es wäre nur möglich, wenn man innerhalb einer Studie vorgeben würde, dass die Retherapie – und das ist ja auch noch eine offene Frage bei Ingenolmebutat – mit derselben Substanz stattfinden sollte. Das ist mir jetzt recht klar geworden.

Dann habe ich an den pharmazeutischen Unternehmer zwei Fragen. Sie haben eben gesagt, dass Sie eine entsprechende Studie aufgelegt haben, die genau diese Frage adressiert. Ich nehme an, dann auch mit einer histologischen Sicherung. Bitte korrigieren Sie mich, wenn es jetzt wieder eine lasermikroskopische Sicherung wäre.

Die eine Frage lautet jetzt: Ist das Studiendesign so angelegt, dass dort wirklich kein Cross-over stattfindet? Denn ansonsten ist es ja problematisch.

Die andere Frage lautet: Warum Open Label? Es gäbe ja im Prinzip die Möglichkeit mit dem Double-Dummy-Design. Könnten Sie das erklären? Was ist da geplant, und warum sagen Sie, in jedem Fall gehe nur Open Label?

Herr Gilzinger (LEO Pharma): Die Frage nach dem Open Label ist einfacher zu beantworten: Das liegt in der Natur. Natürlich, man könnte Dummies ohne Ende dort weitergeben. Aber die Therapieregime sind insofern unterschiedlich; das zeigt sich auch an diesen lokalen Hautreaktionen, die durchaus unterschiedlich sind und wo es zu einer wirklichen Verblindung mit dem Komparator eigentlich nicht kommen kann. Das ist eben das Dilemma, in dem wir hier im Bereich der Dermatologie sind. Das lässt sich natürlich bei jedem ACE-Hemmer oder was weiß ich viel besser machen – das ist ganz klar –, weil man es dort nicht offensichtlich in dem Sinne gleich sieht.

Eine Bemerkung noch zu einer Anmerkung, die Sie gemacht haben, und zwar dreht es sich um die wiederholte Therapie. Auch hier läuft derzeit eine Studie, die untersucht, welchen Benefit eine wiederholte Therapie mit Ingenolmebutat bringt, wenn es eben nach 57 Tagen nicht zu einer kompletten Abheilung gekommen ist. Das ist derzeit Gegenstand der Untersuchung; dazu werden wir nächstes Jahr auch Ergebnisse haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr van Poppel, dann Frau Wieseler.

Herr van Poppel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der maximal erlaubten Anzahl von Behandlungszyklen. Wie interpretieren Sie die Fachinformation zu Ingenolmebutat, wenn es um die maximal erlaubte Anzahl von Behandlungszyklen pro Behandlungsfläche pro Patient pro Jahr geht?

Herr Gilzinger (LEO Pharma): Die Fachinformation sagt diesbezüglich zum einen aus, dass man Picato[®] letztendlich nicht verwenden soll, bevor sich die Haut von anderen Eingriffen, eben auch anderen Therapien, erholt hat, macht keine Einschränkungen diesbezüglich, ob man einen zweiten oder dritten Zyklus verwenden darf, sagt nur, es gibt bis dato keine klinischen Daten, Effektivitätsdaten im Wesentlichen. Genau deswegen führen wir gerade diese Repeat-Use-Studie durch. Um das noch einmal zu verifizieren, haben wir auch noch ein Added Value im Bereich der Effektivität.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage von Herrn van Poppel.

Herr van Poppel: Können wir das dann so verstehen, dass Sie auch eine sechsfache Behandlung aus der Fachinfo entnehmen?

Herr Gilzinger (LEO Pharma): Was meinen Sie jetzt mit „sechsfacher Behandlung“?

Herr van Poppel: Vor dem Hintergrund, dass die Behandlungsdauer relativ kurz ist, würde das dann theoretisch auch über zwei oder drei Behandlungszyklen gehen?

Herr Gilzinger (LEO Pharma): Sie meinen letztendlich, dass man sagt: Okay, die Effektivitätsbeurteilung findet ja am Tag 57 statt. Und genau, wie man es jetzt in der Repeat-Use-Studie macht, dass man sagt: Wenn keine komplette Abheilung, dann zweiter und vielleicht noch einmal dritter Behandlungszyklus usw. – Da müssen wir jetzt erst einmal die Studienergebnisse abwarten, und dann werden wir sehen, welche neuen Aspekte sich da vielleicht für die Fachinformation ergeben.

Wie gesagt, es bleibt natürlich dem Arzt überlassen. Er hat nicht die Einschränkung, dass er es nicht darf. Es gibt auch Präparate, da steht wirklich drin, dass man es dann danach nicht mehr tun soll. Hier heißt es halt: Die Haut muss sich erholt haben. Inwieweit das Sinn macht, wenn ich einen Patienten behandelt habe, der vielleicht ein nicht so gutes Ansprechen auf die Therapie gezeigt hat, muss der Dermatologe beurteilen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Keine Nachfrage mehr dazu, Herr van Poppel? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Herr Dierks, ich freue mich natürlich auch, dass Sie unserem Methodenpapier Respekt entgegenbringen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Da ist unsere Freude gemeinsam.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte aber darauf hinweisen, dass das Methodenpapier mitnichten auf bestimmte Typen von Arzneimitteln ausgerichtet ist, sondern ganz grundsätzliche Prinzipien evidenzbasierter Methodik darlegt. Insbesondere grenzt es topische Arzneimittel auch nicht aus.

Ich würde auch nicht Ihrem Statement folgen, dass topische Arzneimittel klassischen RCTs nicht zugänglich sind. Wir sehen ja hier, dass der pharmazeutische Unternehmer genau solche direkt vergleichenden RCTs in der Planung hat. Diese Aussage möchte ich nicht einfach so im Raum stehen lassen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Herr Dierks, bitte.

Herr Prof. Dr. Dierks (BPI): Trotzdem bleibt es ja bei dem Widerspruch, dass von der Zulassungsbehörde eine klinische Studie in einem Design genehmigt wurde, das von dieser als ausreichend angesehen wurde, um eine Nichtunterlegenheit nachzuweisen, während nach dem Methodenpapier dieses Studiendesign im Hinblick auf Zusatznutzennachweis nicht geeignet ist. Das sind ja nun unterschiedliche Endpunkte im selben Verfahren. Da wäre unser Vorschlag, bei der Weiterentwicklung des Methodenpapiers im Auge zu behalten, was an Studien überhaupt genehmigungsfähig ist, ehe man Studien verlangt, die dann nicht durchgeführt werden können. Ich sehe ja, dass das jetzt hier auf den Weg gebracht wird; aber es gibt natürlich Situationen, in denen die Reaktionen auf dem Integument dann so ausgeprägt sind, dass der Patient am dritten Tage weiß, in welcher Gruppe er ist. Das ist natürlich ein Confounder jeder Studie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei wir festhalten, dass Sie selbst sagen, dass das in diesem konkreten Fall hier nicht so ist, weil ja eine direkt vergleichende Head-to-Head-Studie in der Mache ist, und dass das, was für die Zulassung zugrunde zu legen ist, in manchen Fällen – diese Erfahrung hat ja mancher pharmazeutische Unternehmer gemacht – für die frühe Nutzenbewertung eben dann nicht immer zu 100 Prozent aussagekräftig ist. Das ist auch klar.

Frau Müller hatte sich jetzt gemeldet. Dann würde ich noch eine Abschlussrunde machen, damit wir das auch zu Ende bringen.

Frau Dr. Müller: Ich möchte ganz kurz auf das zurückkommen, was Sie eben bezüglich der Zulassung angesprochen hatten. Dass es bei der Zulassung um eine andere Fragestellung als den Zusatznutzen geht, wurde ja bereits adressiert. Meiner Meinung nach adressiert aber auch die EMA, dass im Dossier – das war dann also die Zulassung – ein prospektiver aktiver Vergleichsarm fehlt, und benennt auch die Unsicherheiten. Sie sagen, es gibt Limitationen bei diesem retrospektiven Vergleich; da wird das durchaus auch adressiert. Darauf möchte ich nur verweisen. Auch wenn im Endef-

fekt für die Nutzenbewertung, für die Zulassung der Vergleich mit dem Placeboarm akzeptiert wird, wird darauf verwiesen, dass man diese Daten gerne hätte und dass da eine Aussage schwierig ist. Also ganz so würde ich das jetzt nicht stehen lassen.

Herr Dr. Hutt (LEO Pharma): Vielleicht kann ich die Diskussion in zwei, drei Sätzen zusammenfassen. Vollkommen richtig, dass wir im Bereich der Haut große methodische Probleme haben, einen Head-to-Head-Vergleich im Sinne einer Doppelblindstudie durchzuführen. Es ist, glaube ich, schon begründet worden, warum. Es ist auch vollkommen richtig, dass man entsprechende vergleichende Untersuchungen machen kann. Es ist aber im Hinblick auf die Bewertung in diesem Verfahren noch einmal wichtig, hervorzuheben, dass die Diskussion teilweise im Sinne eines klassischen Wirksamkeitsvergleiches begründet ist, im Sinne einer Zusatznutzenbewertung aber nicht umfassend ist. Umfassend ist halt auch noch die Betrachtung der anderen patientenrelevanten Endpunkte. Darauf möchte ich gerne in meinem abschließenden Statement den Fokus lenken, dass wir hier doch eine neue Therapieoption haben, für die hinsichtlich dieser Aspekte schon gute Daten vorgelegt wurden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich sehe jetzt hier keine Fragen von den Bänken mehr. So gebe ich den Vertretern von Almirall die Möglichkeit, etwas zu sagen. Sie hatten ja auch Stellung genommen. Es sind ja jetzt verschiedene Punkte im Zusammenhang mit den unterschiedlichen hier im Raum stehenden Präparate und Wirkstoffe diskutiert worden. Möchten Sie noch etwas über Ihre schriftliche Stellungnahme hinaus hier zu Protokoll geben, oder kann man das so stehen lassen? – Frau Sickold, bitte.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Wir würden hier auf unsere schriftliche Stellungnahme verweisen und wollen die nicht noch einmal ausführen, weil das die Aussagen nur doppeln würde. Von daher sehen wir hier keinen Grund, noch weitere Ausführungen zu machen. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Vfa, Sie hatten auch Stellung genommen. Von Ihnen ist ja bislang auch nichts gesagt worden. Herr Dintsios, haben Sie noch Ergänzungen?

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ganz kurz nur. Ich gehe auf einen Punkt schnell zurück, nämlich auf den indirekten Vergleich mit den zwei Methoden, die vorgeschlagen wurden, einmal Bucher und einmal Wells. Wenn Sie eine Kette nehmen – was das IQWiG anmerkt, ist ja in Wahrheit die Durchbrechung der Randomisierung –, spielt es keine Rolle, ob Sie die Kette erweitern und die 5-FU-Studien miteinbeziehen. Wenn einmal so eine Durchbrechung da ist, wie sie das IQWiG oder Sie zumindest anerkennen, bleibt das Phänomen erhalten. Deswegen war ich auch ein bisschen verwundert, dass die Diskussion hier weitergeführt wurde.

Es ist eine methodische Frage. Letztendlich bleibt man den Herstellern ein bisschen schuldig, was genau bei solchen Konstellationen, bei gegebenen Studien, wie wir sie heute gesehen haben, methodisch die Lösung wäre. Ich erinnere nur an die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, in der wörtlich steht – ich glaube, das war auch die Intention des Gesetzgebers –, dass die frühe Nutzenbewertung primär anhand der Evidenz zu erfolgen hat, die aus den Zulassungsstudien so nun einmal vorliegt, wie sie vorliegt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dintsios. – Gibt es Fragen, Anmerkungen? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ja, ich meine, wir haben die Bewertung genau an diesen vorgelegten Studien durchgeführt. Wir haben die vorgelegte Evidenz aus dem Dossier des Herstellers im Detail beurteilt und unsere Einschätzung dazu in unserem Bericht dargelegt.

Vielleicht noch einmal kurz zurück zu dieser möglichen Alternative für diese Kette. Da ging es nicht darum, die Kette, so wie sie besteht, um diese Hyaluronsäure-Diclofenac/5-FU-Studie zu ergänzen, sondern diese Studie alternativ einzusetzen, um tatsächlich ausschließlich randomisierte Vergleiche in dieser Kette zu haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Wird noch irgendwo das Wort gewünscht? – Das ist nicht der Fall.

Dann bedanke ich mich bei allen Anwesenden, insbesondere bei den Stellungnehmern, für die spannende und aus meiner Sicht an verschiedenen Stellen auch sehr instruktive Diskussion. Wir werden jetzt die Stellungnahme auszuwerten haben und dann im Lichte auch der mündlichen Anhörung und des Stellungnahmeverfahrens eine Entscheidung treffen, bei der sicherlich einiges von dem, was heute vorgetragen worden ist, eine wichtige Rolle spielen wird.

Danke, dass Sie da waren. Wir wünschen Ihnen noch einen verbleibenden schönen Resttag. Jetzt kommt so langsam die Sonne heraus, jetzt hätten Sie Ihre Einleitung bringen können. Aber jetzt wird es um ein anderes Produkt gehen, das nichts mit der Haut zu tun hat. Pech gehabt. Danke schön, dass Sie da waren. Ich sage fast: bis zum nächsten Mal. Tschüss!

Schluss der Anhörung: 12.45 Uhr