

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Tirbanibulin (D-722)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 10. Januar 2022
von 13:30 Uhr bis 14:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Melzer

Herr Dr. Ocker

Herr Sandner

Frau Dr. Sickold

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

Herr Prof. Dr. Augustin

Herr Dr. von Kiedrowski

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

Herr Dr. Wilken

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

Frau Dr. Link

Herr Dr. Macheleidt

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

Herr Dr. Rasch



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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Ocker (Almirall): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Aktinische Keratosen sind die Spätfolge einer chronischen UV-Lichtexposition, die besonders ältere und damit oft multimorbide und/oder bewegungseingeschränkte Patienten betrifft. Am häufigsten finden sich die aktinischen Keratosen auf den sonnenexponierten Arealen, vor allem im Gesicht und auf der Kopfhaut, aber auch an den Händen und im Dekolleté-Bereich. Für aktinische Keratosen – Dermatoonkologen sprechen vom Carcinoma in situ – gibt es derzeit keine Heilung. Aufgrund der Chronizität der Erkrankung werden die betroffenen Hautareale möglichst frühzeitig und gemäß S3-Leitlinien in wiederholten Therapiezyklen behandelt.

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

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

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

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

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

Im Sinne der Compliance ist es darüber hinaus ein Vorteil, dass Tirbanibulin nur einmal täglich über fünf Tage angewendet werden muss, alle anderen Anwendungsschemata der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entweder länger oder komplizierter und daher für die älteren, eventuell eingeschränkten Patienten oder ihre pflegenden Angehörigen schwerer umsetzbar. Daher braucht es also in der Versorgung eine Alternative, ein Arzneimittel, das einfach anzuwenden, gut verträglich und wirksam ist. Diese Eigenschaften hatten wir vor zwei

Jahren in der Anhörung in der gleichen Indikation schon einmal durch die Kliniker bestätigt bekommen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Melzer.

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Vielen Dank. – Es ist tatsächlich so, wie Herr Professor Augustin das ausgeführt hat. Die wesentlichen Komponenten hat er genannt. Man muss komplett sagen: Wir haben das vor zwei Jahren bei der Picato-Anhörung schon deutlich gemacht: Es gibt eigentlich in den allerseltensten Fällen die einzelaktinische Keratose. Das ist eine Rarität, die manchmal nur zeitlich begrenzt vorkommt, und dann zeigt sich in aller Regel bei den Patienten ein flächiges Krankheitsbild, und das ist chronisch. Auch das muss man dem Patienten gleich am Anfang mitteilen.

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

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

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

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

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

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

Sie haben selbst gesagt, die aktinische Keratose macht eigentlich nicht so starke kosmetische Störungen oder zumindest, die hier behandelte, die nicht keratotisch ist, also Grad Olsen 1. Einmal ganz salopp gefragt: Es ist eine Volkskrankheit – ich glaube, bei über 60-Jährigen geht es schon in Richtung 50 Prozent, wenn man genauer nachschaut –: Haben Sie für irgendeine dieser Therapieoptionen, die wir bei der zVT benannt haben, längerfristige Daten, die zeigen,

dass die Rate der Plattenepithelkarzinome, die sich entwickeln, zum Vergleich zu keiner Behandlung vermindert? Wenn nicht: Warum behandelt man die aktinische Keratose, wenn es solche Daten nicht geben sollte, wenn möglicherweise diese Behandlung viele Nebenwirkungen macht, was Sie eben ausgeführt haben, und wir diese sehr hohen Rezidivraten haben? Also hier sehen wir nach einem Jahr ungefähr 70 Prozent Rezidive und soweit ich informiert bin, bewegt sich das auch in der Größenordnung. Bei der Kryotherapie weiß ich nicht, ist es, glaube ich, etwas besser, aber die anderen medikamentösen oder topischen Therapiealternativen. Könnten Sie dazu noch mal ausführen?

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

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

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

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

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

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Ich möchte das unterstützen, also definitiv: Es handelt sich hier nicht um ein kosmetisches Problem für den Patienten, weil Sie gerade ausführten, dass eine AK in aller Regel zunächst mal nicht groß auffällt; das ist eine kleine trockene schuppige Stelle. Wenn ich Vorträge halte, dann ist eine gängige Einleitung, dass bei vielen Patienten, die sich dieser Lichtbelastung nicht bewusst sind, die entsprechende Therapie eine Nivea-Creme ist, solange die Schuppung damit noch relativiert werden kann. Es gibt Studiendaten, wie Herr Professor Augustin gerade sagte, dass es nicht bei jedem Patienten eine langsame Entwicklung von KIN I in KIN II, KIN III und dann Plattenepithelkarzinom ist, sondern dass wir in dieser Vielzahl der Läsionen immer auch Einzelherde haben, die in der Makroskopie eventuell noch nicht diese Reifung erscheinen lassen und trotzdem den Übergang in ein invasives Carcinoma. Insofern ist der potenzielle Schaden durch eine Lokalthherapie – – Ich bitte, nicht falsch verstanden zu werden, wenn ich gesagt habe, dass es Therapien gab, bei denen die Nebenwirkungen sehr schnell auftreten. Sie treten bei dem Präparat hier auch nicht nach den fünf Tagen in großem Maße auf, sondern es ist ein insgesamt verträgliches Präparat.

Aber man darf es jetzt nicht so interpretieren, dass es für die Patienten einen Schaden bedeutet, eine AK1 oder 2, die sich gegebenenfalls nicht weiterentwickelt, zu behandeln. Wir wissen

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

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

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

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

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

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

Frau Preukschat: Herr Professor Hecken, vielen Dank. – Ich habe eine Frage, die eng mit dem zusammenhängt, was wir gerade diskutiert haben; sie geht an die Kliniker. In den Stellungnahmen war die Studiendauer ein großes Thema. Wir haben unsere Einschätzung nach all dem, was seit 2019 im Anwendungsgebiet mit der Rücknahme der Marktzulassung von

Ingenolmebutat wegen des Hautkrebsrisikos passiert ist, geändert. Nach dem, was wir heute diskutiert haben, frage ich mich, ob hier nicht eigentlich eine ereignisgesteuerte Studie sinnvoll wäre, die Aussagen zu Plattenepithelkarzinomen macht. Vielleicht könnten Sie aus klinischer Sicht Ihre Einschätzung abgeben, was hier im Anwendungsgebiet eine sinnvolle Studiedauer wäre.

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

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

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

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

Frau Preukschat: Ja, vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 14:10 Uhr