

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ingenolmebutat Gel (Picato[®])

LEO Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.01.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturformel von Ingenolmebutat	6
Abbildung 2-2: Strukturformel von 5-Fluorouracil	11
Abbildung 2-3: Strukturformel von Imiquimod	13
Abbildung 2-4: Strukturformel von Diclofenac	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AK	Aktinische Keratosen
ALA	5-Aminolävulinsäure (engl. 5-Aminolevulinic acid)
ANVISA	Brazilian Health and Surveillance Agency
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATRG	Australian Register of Therapeutic Goods
CD	Cluster of Differentiation
COX	Cyclooxygenase
DDD	definierte Tagesdosen (engl. defined daily dose)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. Desoxyribonucleic acid)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IL	Interleukin
MAL	Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (engl. Methyl aminolevulinate)
PDT	Photodynamische Therapie
PKC	Proteinkinase C
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (engl. Ribonucleic acid)
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
UV	Ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
WHOCC	World Health Organization Collaborating Centre

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ingenolmebutat
Markenname:	Picato[®]
ATC-Code:	D06BX02

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
00678340 (Dosierung für die Lokalisation: Gesicht und Kopfhaut)	EU/1/12/796/001	Jedes Gramm Gel enthält 150 Mikrogramm Ingenolmebutat. Jede Tube enthält 70 Mikrogramm Ingenolmebutat in 0,47 g Gel.	Packung zu 3 Einzeldosis-Tuben mit je 0,47 g Gel
00678357 (Dosierung für die Lokalisation: Stamm und Extremitäten)	EU/1/12/796/002	Jedes Gramm Gel enthält 500 Mikrogramm Ingenolmebutat. Jede Tube enthält 235 Mikrogramm Ingenolmebutat in 0,47 g Gel.	Packung zu 2 Einzeldosis-Tuben mit je 0,47 g Gel

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ingenolmebutat ($C_{25}H_{34}O_6$, $M = 430,5 \text{ g/mol}$; synonym Ingenol-3-angelat, PEP005) ist ein hydrophober Diterpenester (siehe Abbildung 2-1). Der Reinstoff liegt als weißes bis gelbes, kristallines Pulver vor. Ingenolmebutat ist ein natürlicher Inhaltsstoff aus dem Milchsaft der Pflanze *Euphorbia peplus* aus der Familie der Wolfsmilchgewächse (Euphorbiaceae). Der Milchsaft wird seit langer Zeit in der Volksmedizin angewandt.

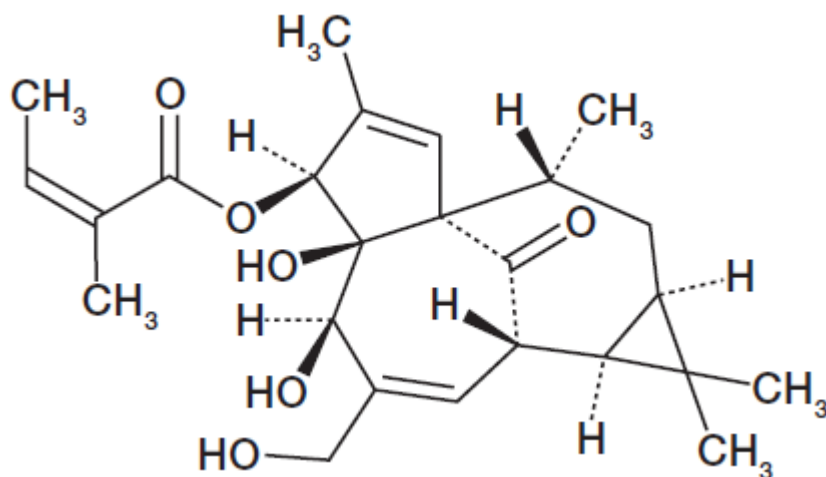


Abbildung 2-1: Strukturformel von Ingenolmebutat

Quelle: (Pharmawiki 2012d)

Ingenolmebutat wird technisch direkt aus der kultivierten Pflanze *Euphorbia peplus* gewonnen, kann aber erst durch eine aufwendige pharmazeutische Aufarbeitung als aktiver Wirkstoff zur topischen Behandlung Aktinischer Keratosen (AK) hergestellt werden.

Der Wirkmechanismus von Ingenolmebutat ist heute zwar noch nicht vollständig geklärt, wurde aber sowohl durch in-vitro als auch in-vivo Modelle intensiv untersucht. Demnach verfügt Ingenolmebutat über einen neuartigen dualen Wirkmechanismus, der sich von dem anderer derzeit verfügbarer topischer Therapien grundsätzlich unterscheidet.

Der Wirkmechanismus zeigt sich klinisch in einer lokalen Hautreaktion. Beobachtungen aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass die Studienpatienten eine ausgeprägtere Reaktion auf die Feldtherapie mit Ingenolmebutat Gel in Bereichen mit sichtbaren klinischen AK Läsionen hatten, als in Bereichen ohne klinisch sichtbare AK Läsionen (Anderson et al. 2009). Die Ursache für diese offensichtlich läsionale Selektivität ist bislang nicht vollständig geklärt, aber präklinische Daten lassen darauf schließen, dass diese Selektivität aufgrund höherer Wirkstoffkumulation, einer höheren Empfindlichkeit oder spezifischer Rezeptoren auftritt.

Ergebnisse aus zwei kürzlich durchgeführten klinischen Studien zu den biologischen Auswirkungen von Ingenolmebutat Gel haben gezeigt, dass die topische Anwendung eine epidermale Nekrose und eine deutliche Entzündungsreaktion sowohl in der Epidermis als auch in der oberen Dermis der behandelten Haut hervorruft, die durch Infiltration von T-Zellen, Neutrophilen und Makrophagen charakterisiert ist (LEO Pharma 2012e; LEO Pharma 2012f). Eine Nekrose der Dermis wurde selten beobachtet.

Die Profile der Genexpression aus der Hautbiopsie behandelter Flächen deuten auf entzündliche Prozesse und eine Wundreaktionen hin, die vom histologischen Befund bestätigt werden.

Nicht-invasive Untersuchungen der behandelten Haut mittels konfokaler Laser-Mikroskopie haben gezeigt, dass die Hautreaktionen auf Ingenolmebutat reversibel waren, bei annähernd vollständiger Normalisierung aller gemessenen Parameter am Tag 57 nach Behandlung, was durch klinische Befunde und Tierstudien gestützt wird.

In präklinischen Studien mit künstlichen Hautmodellen konnte Ingenolmebutat in hohen zytotoxischen Konzentrationen in der Epidermis – vor allem in den oberen Zellschichten - nachgewiesen werden, während sich eine um mehr als den Faktor 100 niedrigere Konzentration in den basalen Anteilen der Epidermis und in der oberen Dermis fand. In niedrigen Konzentrationen führt Ingenolmebutat zur Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) (Hampson et al. 2008; Zibert et al. 2012). Sowohl die direkte Induktion des Zelltods als auch die PKC-Aktivierung führen zu einer inflammatorischen Aktivierung im gesamten behandelten Feld (Challacombe et al. 2006; Zibert et al. 2012). Daraus lässt sich schließen, dass Ingenolmebutat multiple Zellantworten hervorruft, die einerseits durch den direkten zytotoxischen Effekt in hohen Konzentrationen und andererseits durch die Modulation der PKC-Isoformen in niedrigen Konzentrationen bedingt sind (Challacombe et al. 2006; Kedei et al. 2004; Ogbourne et al. 2004; Rosen et al. 2012).

In den hohen Konzentrationen, die sich nach der Behandlung in der Epidermis finden, führt Ingenolmebutat zum Zelltod von proliferierenden (undifferenzierten) Zellen und Tumorzellen, verursacht durch eine mitochondriale Schwellung, welche schließlich die Zerstörung der intakten Mitochondrienmembran zur Folge hat (Hampson et al. 2005; Ogbourne et al. 2004; Rosen et al. 2012; Stahlhut et al. 2012). Neuere Daten deuten darauf hin, dass Ingenolmebutat eine Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen aus dem endoplasmatischen Retikulum bewirkt, was wie beschrieben nach dem Anschwellen der Mitochondrien und der Zerstörung der Mitochondrienmembran letztlich eine Zellnekrose bedingt (Stahlhut et al. 2012). Zusätzlich wird dies durch die Tatsache unterstützt, dass differenzierte Keratinozyten (äußere Schicht der Epidermis) weniger empfindlich gegenüber Ingenolmebutat sind, als z.B. die Zellen eines spinözellulären Karzinoms und proliferierende Keratinozyten (Stahlhut et al. 2012). Dies vermag die stärkere klinische Reaktion bei klinisch sichtbaren AK Läsionen gegenüber Bereichen ohne klinisch sichtbare AK Läsionen zu erklären.

In niedrigen Konzentrationen, die sich nach der Behandlung in den tieferen Schichten der Epidermis und in der oberen Dermis finden, induziert Ingenolmebutat wahrscheinlich eine PKC-abhängige Freisetzung verschiedener Chemokine, z.B. Interleukin (IL)-8, was eine Infiltration von Immunzellen und insbesondere von Neutrophilen zur Folge hat (Challacombe et al. 2006; Zibert et al. 2012). Die Rekrutierung von Neutrophilen an der Entzündungsstelle erfordert die Aktivierung des vaskulären Endothels, um so die Bindung der Neutrophilen zu fördern, was eine Voraussetzung für die Extravasation und Gewebeeinfiltration darstellt (Challacombe et al. 2006). Durch die vorübergehende Aktivierung der entsprechenden PKC-Isoformen kommt es zur Aktivierung einer lokalen Immunreaktion, einschließlich der Aktivierung von Endothelzellen, um die Adhäsion, Migration und Aktivierung der Neutrophilen zu unterstützen (Challacombe et al. 2006; Hampson et al. 2008; Kedei et al. 2004; Rosen et al. 2012).

Bei intakten proliferierenden Keratinozyten und Endothelzellen – nicht aber bei Krebszellen – die niedrigeren Konzentrationen von Ingenolmebutat ausgesetzt sind, lässt sich eine hohe Produktion von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) beobachten (Challacombe et al. 2006; Zibert et al. 2012). Die in normalen Keratinozyten und Endothelzellen durch den Wirkstoff bewirkte Freisetzung inflammatorischer Zytokine (z.B. TNF- α) kann zur Beseitigung der AK in der behandelten Fläche beitragen (Fecker et al. 2010). TNF- α bindet an die Oberflächenrezeptoren TNF-R1 und TNF-R2, wodurch es zu einer Aktivierung verschiedener Signalkaskaden kommt. Ein möglicher Weg ist die Aktivierung der sogenannten Caspase-Kaskade, die letztendlich zum programmierten Zelltod führt (Locksley et al. 2001).

Mutationen des p53-Tumor-Suppressorgens treten bei Hautkrebs besonders häufig und bereits in einem frühen Stadium der Onkogenese auf (Benjamin et al. 2008; Cozzi et al. 2012; de Gruijl und Rebel 2008; Rebel et al. 2005). Chronische Exposition von ultraviolettem (UV-) Licht führt zur Akkumulation von histologisch nachweisbaren p53-Patches in der Haut, welche „klonale Auswüchse“ von Keratinozyten mit einer erhöhten nuklearen Expression von p53-Mutationen darstellen (Berg et al. 1996; Cozzi et al. 2012; Rebel et al. 2001; Rebel et al. 2005). Bei Mäusen, die einer kontinuierlichen UV-Exposition ausgesetzt wurden, konnte

durch die Behandlung eines Feldes mit Ingenolmebutat-Gel eindrucksvoll gezeigt werden, dass eine Entwicklung von dysplastischen Zellen in der Epidermis verhindert wurde, indem die Anzahl der p53-Mutationen in den Zellen des behandelten Feldes signifikant reduziert wurde. Diese Daten zeigen, dass Ingenolmebutat subklinische Läsionen zu entfernen vermag und die weitere Entwicklung zu größeren und schwereren Läsionen verhindert (Cozzi et al. 2012).

Zusammengefasst kommt es durch Ingenolmebutat direkt zu einer raschen Zerstörung der AK Läsionen und zur Induktion einer wahrscheinlich PKC-abhängigen Immunreaktion, die zur Vernichtung restlicher dysplastischer Epidermiszellen führt (Ogbourne et al. 2004).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Vielzahl der klinischen Manifestationen der AK steht eine Anzahl ablativer und topischer Verfahren zur Verfügung (Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) 2011).

Die operative Entfernung von AK soll in erster Linie ein invasives Wachstum verhindern. Eine chirurgische Exzision des gesamten befallenen Areals ist allerdings nicht praktikabel.

Die Kryotherapie ist ein physikalisches Behandlungsverfahren, bei dem mit flüssigem Stickstoff unspezifisch atypische, aber auch normale Epithelzellen zerstört werden. Die Kryotherapie kann schnell durchgeführt werden und wird bei sachgerechter Anwendung in der Regel gut vertragen. Die Kryotherapie ist bezüglich Häufigkeit, Dauer, Intensität und spezifischer Temperatur im Behandlungsgebiet nicht endgültig standardisiert. Als bleibende Nebenwirkungen werden Hypo- und Hyperpigmentierung sowie seltener Narbenbildung beobachtet (Zouboulis und Rohrs 2005).

Während physikalisch destruierende Interventionen primär läsionsgerichtete Verfahren darstellen, werden die topischen Anwendungen auch dem Problem der Feldkanzerisierung und der Erfassung subklinischer Läsionen gerecht (Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) 2011).

Die topische photodynamische Therapie (PDT) basiert auf einer selektiven Destruktion von epidermal und subepidermal gelegenen Hauttumorzellen durch das Auftragen einer photosensibilisierenden Substanz unter Anwendung von Licht bei Anwesenheit von Sauerstoff. Die am häufigsten eingesetzten photosensibilisierenden Substanzen, 5-Aminolävulinäure (ALA) und Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAL), sind Vorstufen des Hämoglobins, die von den Tumorzellen aufgrund ihres erhöhten Metabolismus vermehrt aufgenommen und zu Porphyrin-Zwischenstufen umgewandelt werden. Bei anschließender

Bestrahlung mit hochenergetischem Licht werden die Porphyrine angeregt und es entstehen reaktive Sauerstoffspezies, die zelltoxisch wirken (Braathen et al. 2007).

MAL ist unter dem Handelsnamen Metvix[®] in Deutschland seit 2002 zugelassen und indiziert zur Therapie von dünnen oder nicht-hyperkeratotischen und nicht-pigmentierten AK auf Gesicht oder Kopfhaut in Kombination mit einer Rotlichtbestrahlung (Galderma 2010). ALA ist als wirkstoffhaltiges Pflaster (Alacare[®]) (Photonamic 2011; Spirig Pharma 2012) oder als gelartige Nanoemulsion (Ameluz[®]) in Deutschland seit 2011 zugelassen (Biofrontera 2011; Hauschild et al. 2009; Szeimies et al. 2010).

Den meisten topischen Therapien zur Behandlung der AK ist gemein, dass sie auf einen flächigen Bereich in den betroffenen Hautarealen aufgetragen werden, um über pharmakologische Wirkungen die Zellen der AK zu zerstören. Dadurch kann neben der Beseitigung der sichtbaren Läsionen auch die Behandlung subklinischer Läsionen in den umgebenden Feldern erfolgen – eine sogenannte Feldtherapie. Wobei allerdings die topische Anwendung von 5-Fluorouracil (5-FU) (Markenname Efudix[®]) und der Kombination 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) (Markenname Actikerall[®]), nach Fachinformation eher auf die sichtbaren Läsionen begrenzt bleibt (Almirall Hermal 2011; MEDA Pharma 2009). Gegenwärtig beruhen die in Deutschland zugelassenen rein topisch medikamentösen Behandlungsformen auf folgenden Wirkstoffen: 5-FU, Imiquimod, Diclofenac oder einer Kombination von 5-FU und Salicylsäure.

5-FU

Der Wirkstoff 5-FU zur Therapie von AK ist in Deutschland als 5 % Creme unter dem Handelsnamen Efudix[®] zugelassen (MEDA Pharma 2009). Efudix[®] ist ein topisches Zytostatikum zur Behandlung prämaligener Hautveränderungen oder Morbus Bowen. In den USA ist neben der 5 % Creme (Efudex[®]) auch eine 1 % Creme (Fluoroplex[®]) sowie die 0,5 % Creme (Carac[®]) erhältlich.

5-FU ist unter dem ATC-Code L01BC02 eingetragen (Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen / Antineoplastische Mittel / Antimetaboliten / Pyrimidinanaloga).

5-FU ($C_4H_3FN_2O_2$, $M = 130,08$ g/mol) gehört als Fluoropyrimidin zur Gruppe der Pyrimidinanaloga und wird als Antimetabolit aufgrund seiner Strukturähnlichkeit mit den Pyrimidinbasen Cytosin und Thymin (Desoxyribonukleinsäure (DNA)) beziehungsweise Uracil (Ribonukleinsäure (RNA)) an ihrer Stelle in die DNA bzw. RNA eingebaut (Heidelberger et al. 1957) (Abbildung 2-2).

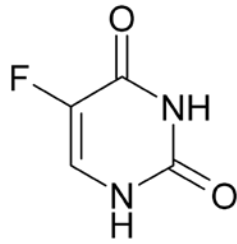


Abbildung 2-2: Strukturformel von 5-Fluorouracil

Quelle: (Pharmawiki 2012a)

Die zytostatische Wirkung von 5-FU beruht auf der Hemmung der Thymidylat-Synthetase, was zur Blockierung der DNA-Synthese führt (Merk und Bickers 1992). Der Einbau von 5-FU anstatt Uracil in die RNA führt zur Hemmung der RNA-Synthese, was ebenfalls eine Hemmung der Zellproliferation in sich schnell teilenden dysplastischen Zellen bewirkt und schlussendlich zum Zelltod führt. Aufgrund ihrer erhöhten Zellteilungsrate, nehmen Tumorzellen viel 5-FU auf.

Der Einsatz einer 5-FU (5 %) Creme zweimal täglich bei AK ist seit vielen Jahren in Deutschland etabliert (Eaglstein et al. 1970; Epstein 1977; Lawrence et al. 1995). Die Behandlung erfolgt in so ausreichendem Maße, dass die betroffenen Läsionen abgedeckt sind und soll so lange fortgesetzt werden, bis die entzündliche Reaktion das Erosionsstadium erreicht hat; typischerweise nach 2 bis 4 Wochen. Eine vollständige Abheilung der Läsionen kann unter Umständen erst nach 1 bis 2 Monaten sichtbar werden (MEDA Pharma 2009). Bei topischer Applikation von 5-FU auf intakte Haut wird 1 – 10 % systemisch absorbiert. Bei Applikation auf Hautstellen, deren Barrierefunktion pathologisch verändert ist (wie z.B. bei Ulzerationen), kann die Absorptionsrate bis auf 60 – 80 % ansteigen. Systemisch wirkt 5-FU bevorzugt auf proliferierende Zellen. Daher kann es vor allem zu Knochenmarksdepression und Schäden an der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes kommen (MEDA Pharma 2009).

Kombination 5-FU mit Salicylsäure

Der Kombination aus 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) liegt ein prinzipiell identischer Wirkmechanismus zu Grunde wie dem von 5-FU (5 %). Die Behandlung mit 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) ist aufgrund der in der Fachinformation beschriebenen Anwendung von ihrer Charakteristik her keine feldgerichtete Therapie, sondern richtet sich gezielt auf die Läsionen (Almirall Hermal 2011) und begrenzt dadurch die lokalen Hautreaktionen der niedrig dosierten 5-FU Behandlung auf eingegrenzte Bereiche (Schlaak und Simon 2010).

In Deutschland ist dieses Kombinationspräparat unter dem Markennamen Actikerall® erhältlich und ist unter dem ACT Code L01BC52 eingetragen (Almirall Hermal 2011).

Durch den Zusatz von Salicylsäure wird die Behandlung typischer AK-Läsionen trotz niedriger Dosierung von 5-FU möglich. So wird diese Kombination zur topischen Behandlung leicht tastbarer und/oder mäßig dicker hyperkeratotischer AK (Grad I/II) bei immunkompetenten erwachsenen Patienten angewendet. Die Intensitätsstufe Grad I/II basiert auf der vierstufigen Skala von Olsen et al. (1991) (Almirall Hermal 2011; Olsen et al. 1991). Topische Salicylsäure weist eine keratolytische Wirkung auf und verbessert so die Wirkstoffaufnahme in die Haut. Salicylsäure löst die kovalent an die kornifizierten Zellen gebundenen interzellulären Lipide, was zu einer Lockerung und Auflösung der Hornschicht führt (Almirall Hermal 2011). Somit stellt die Therapie von 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) eine Behandlungsmöglichkeit für die läsionsgerichtete topische Therapie der AK dar.

Das Nebenwirkungsprofil entspricht im Wesentlichen dem der Behandlung mit 5-FU (5 %), wobei durch die geringere Konzentration des Wirkstoffes in der Kombination diese geringer ausgeprägt sein dürften. In einer bei Schweinen durchgeführten Absorptionsstudie wurde nach kutaner Anwendung – auch bei großen Mengen – kein Fluorouracil im Serum festgestellt (Almirall Hermal 2011). Salicylsäure wurde dem Arzneimittel aufgrund der keratolytischen Eigenschaften hinzugefügt, um das Eindringen des Wirkstoffes zu verbessern, was bei hyperkeratotischen AK besonders erschwert ist. Eine gleichgerichtete Wirkung wird im Fertigarzneimittel durch den weiteren Bestandteil Dimethylsulfoxid erzielt, der für den Wirkstoff 5-FU einen solubilisierenden Effekt bewirkt (Almirall Hermal 2011).

Imiquimod

Imiquimod ist zur Therapie von AK in Deutschland als 5 % Creme unter dem Handelsnamen Aldara® zugelassen (MEDA Pharma 2010). Die Zulassung für die Behandlung der AK beinhaltet „klinisch typische, nicht-hyperkeratotische, nicht-hypertrophe AK im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn die Größe oder die Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und/oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind“ (MEDA Pharma 2010). Die Zulassung erstreckt sich neben der Behandlung der AK im Gesicht oder der Kopfhaut auch auf die Behandlung äußerlicher Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich (Condylomata acuminata) sowie kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen. In den USA ist neben der 5 % Creme (Aldara®) auch eine 3,75 % Creme (Zyclara®, EU-Zulassung seit 23.08.2012) und eine 2,5 % Creme (Zyclara®) zugelassen.

Imiquimod (5 %) ist unter dem ATC-Code D06BB10 eingetragen (Dermatika / Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung / Chemotherapeutika zur topischen Anwendung / Antivirale Mittel / Imiquimod).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Das synthetisch hergestellte Imiquimod [1-(2-Methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin] ist ein spezifischer Toll-like Rezeptor (TLR)-7-Agonist und gehört zu der Klasse der Immune Response Modifier (IRM) (Hemmi et al. 2000). Seine chemische Struktur ($C_{14}H_{16}N_4$, $M = 240,3 \text{ g/mol}$) entspricht einem Imidazochinolin-Amin, das den Nukleosid-Analoga wie zum Beispiel Aciclovir ähnelt (Abbildung 2-3).

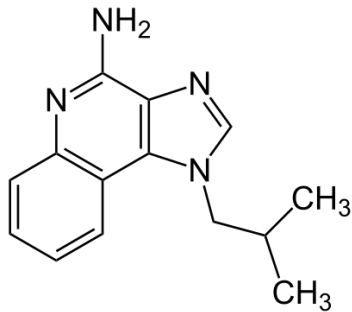


Abbildung 2-3: Strukturformel von Imiquimod

Quelle: (Pharmawiki 2012c)

Imiquimod wirkt immunmodulierend, antitumoral, antiviral, proinflammatorisch und proapoptotisch. Es zerstört die Viren und Krebszellen nicht direkt, sondern aktiviert das Immunsystem der Haut. Imiquimod provoziert eine Entzündungsreaktion, indem es an den TLR-7 bindet (Hemmi et al. 2000). Die Rezeptorbindung stimuliert die intrazelluläre Bildung von Zytokinen, wie zum Beispiel Interferon- α , IL-12 und TNF- α wodurch Immunzellen wie Monozyten und T-Zellen aktiviert werden und eine Immunantwort ausgelöst wird (Hemmi et al. 2002; Miller et al. 1999). Imiquimod ermöglicht so auch die Behandlung subklinischer Läsionen.

Gemäß der Fachinformation soll Imiquimod (5 %) bei der Behandlung von AK vier Wochen lang jeweils dreimal wöchentlich ca. acht Stunden lang auf der Haut belassen werden. Es soll ausreichend Creme aufgetragen werden, um den Behandlungsbereich ganz zu bedecken. Nach einem vierwöchigen behandlungsfreien Zeitraum soll dann die Abheilung der AK beurteilt werden. Wenn noch Läsionen vorhanden sind, soll die Behandlung weitere vier Wochen fortgesetzt werden (MEDA Pharma 2010).

Diclofenac

Diclofenac ist in Deutschland als Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) unter dem Handelsnamen Solaraze[®] zur Behandlung von AK zugelassen (Almirall Hermal 2012). Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wird wegen seiner Wirkung und guten Verträglichkeit häufig eingesetzt (Merk 2007; Pirard et al. 2005). Allerdings muss das Gel zweimal täglich über einen Zeitraum von 60 - 90 Tagen angewendet werden. Eine derart langwierige Behandlung wird selten konsequent und dauerhaft von den Patienten befolgt (World Health

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Organization 2003). Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zur topischen Anwendung ist unter dem ATC-Code D11AX18 eingetragen.

Diclofenac ist ein Arylsäurederivat ($C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$, $M = 296,15$ g/mol) (Abbildung 2-4).

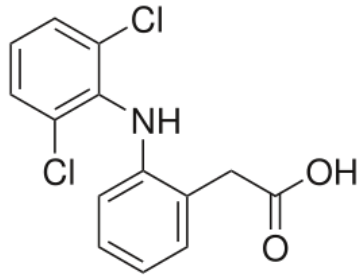


Abbildung 2-4: Strukturformel von Diclofenac

Quelle: (Pharmawiki 2012b)

Der Wirkmechanismus bei AK ist nicht vollständig bekannt, kann aber mit der Hemmung des Cyclooxygenase (COX) Stoffwechselweges zusammenhängen. Diclofenac dringt in das Gewebe ein und verhindert durch die Inhibition von COX-1 und COX-2 die Synthese von Prostaglandin E_2 . Darüber hinaus scheinen an den COX-2 vermittelten Wirkungen auch eine Induktion von Apoptose sowie anti-angiogene Effekte mitzuwirken. Eine immunhistochemische Analyse zeigte eine signifikante Abnahme der Expression von COX-2, Cluster of Differentiation (CD) 3 und CD8. Zudem erfolgte eine klare Reduktion der CD31-Expression, die als Marker für Prozesse der Angiogenese gelten. Untersuchungen zur Pathogenese epithelialer, maligner Tumoren einschließlich der Haut zeigten, dass die induzierbare COX-2 durch Förderung der Proliferation und Neoangiogenese sowie Hemmung der Apoptose die Karzinogenese vorantreiben kann (Fecker et al. 2007; Fecker et al. 2010). COX-2 führt weiterhin über die Hochregulation von Vascular Endothelial Growth Factor zu einer Stimulierung der Tumorangiogenese (Jung et al. 2003). Nicht steroidale Antiphlogistika wie Diclofenac aktivieren den Peroxisome Proliferator-Activated-Receptor-Gamma, welcher die Proliferation von Tumorzellen hemmt (Yamazaki et al. 2002).

Die Wirksamkeit von Diclofenac beruht also wahrscheinlich auf antiinflammatorischen und antiangiogenen Wirkungen, die mit den zugrunde liegenden antiproliferativen und Apoptose-induzierenden Mechanismen vergesellschaftet sind (Maltusch et al. 2011). Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wirkt lokal aufgetragen schmerzlindernd, entzündungshemmend und kühlend aufgrund der wässrig-alkoholischen Gelgrundlage.

Gemäß Fachinformation wird Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zweimal täglich auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen und leicht eingerieben. Die verwendete Menge richtet sich nach der Größe der zu behandelnden Fläche. Für gewöhnlich wird 0,5 g Gel (etwa erbsengroß) auf ein 5×5 cm großes betroffenes Areal aufgetragen. Die Anwendungsdauer beträgt normalerweise 60 - 90 Tage. Eine vollständige Heilung der Läsion(en) bzw. eine

optimale therapeutische Wirkung kann unter Umständen erst in einem Zeitraum von 30 Tagen nach abgeschlossener Therapie eintreten. Die Höchstmenge von täglich 8 g soll nicht überschritten werden (Almirall Hermal 2012).

Retinoide

Retinoide sind in Deutschland nicht zur Therapie der AK zugelassen, werden aber von der S1 Leitlinie erwähnt (Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) 2011; Stockfleth et al. 2012). Retinoide besitzen immunmodulierende und entzündungshemmende Eigenschaften. Sie senken eine erhöhte Zellproliferation durch Blockade von Aktivatorproteinen (AP-1) und interferieren mit der Bildung von Zytokinen (Mutschler et al. 2008). AK können durch längere lokale Applikation zur Abheilung gebracht werden (Lüllmann et al. 1999). Die Studienlage ist allerdings nicht eindeutig, einige Studien konnten keinen Nutzen bezüglich Heilung und Prophylaxe von AK nachweisen (Campanelli und Naldi 2002; Humphreys et al. 1996).

Zusammenfassung und Unterschied zu Ingenolmebutat

In Deutschland sind verschiedene Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Behandlung von AK zugelassen, die in unterschiedliche ATC-Klassen eingeordnet sind. Im Gegensatz zu invasiven Therapieansätzen, die nicht selten eine verzögerte Wundheilung und eventuell Narbenbildung zur Folge haben, können topische Behandlungen auch die Umgebung der AK erfassen und wirken so auf subklinische Läsionen.

Der Wirkstoff 5-FU hemmt – genau wie in Kombination mit Salicylsäure – die DNA / RNA-Synthese und wirkt damit zytostatisch. Die alleinige Behandlung mit 5-FU zeigt gute Ergebnisse, wirkt aber nicht spezifisch gegen AK-Zellen und hat dementsprechend regelmäßig starke Reizungen der behandelten Hautstellen zur Folge.

Imiquimod wirkt durch die Induktion einer zellulären Immunantwort als Immunstimulans und stellt eine gut wirksame Behandlung der AK dar, ist allerdings oft mit Hautreizungen und – je nach Behandlungsschema – mit hämorrhagischen Entzündungen assoziiert.

Diclofenac greift inhibierend in den COX Stoffwechsel ein und hemmt dadurch die Karzinogenese. Zudem blockiert es die Bildung von Prostaglandinen. Die Therapie mit Diclofenac zeigt bei konsequenter Anwendung akzeptable Ansprechraten und wenige Nebenwirkungen. Ein Nachteil ist die lange Behandlungsdauer, die den Patienten eine kontinuierliche Einhaltung der zweimal täglichen Dosierung über 2 - 3 Monate abverlangt.

Obwohl der Wirkmechanismus von Ingenolmebutat nicht vollständig geklärt ist, legen die bisherigen Untersuchungen nahe, dass Ingenolmebutat neben zytotoxischen Effekten vor allem über die Aktivierung der PKC-Isoformen verschiedene Zellantworten auslöst.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Dieser Ansatz unterscheidet sich grundlegend von gegenwärtig verfügbaren therapeutischen Optionen und liefert eine Erklärung für die wesentlich kürzere Behandlungsdauer von 2 bzw. 3 Tagen im Vergleich zu anderen zugelassenen und zur Selbstanwendung bestimmten topischen Behandlungsmöglichkeiten.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Picato [®] ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nichthypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.	15.11.2012	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben stammen aus den Fachinformationen von Ingenolmebutat Gel (Picato[®]) sowie aus den Zulassungsschreiben der Europäischen Kommission (Europa-Kommissionen 2012; European Commission 2012; LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d).

Das Anwendungsgebiet für Ingenolmebutat Gel (Picato[®]) lautet nach Fachinformation Punkt 4.1: „Picato[®] ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen“ (LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d). Aufgrund zweier unterschiedlicher Dosierungen von Ingenolmebutat Gel für die Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut bzw. Stamm und Extremitäten wurde der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer E-Mail am 17.10.2012 um eine Stellungnahme hinsichtlich der formalen Gliederung des Dossiers gebeten (LEO Pharma 2012a). Die Antwort des G-BA stellt es frei, beide Lokalisationen getrennt oder in einem Anwendungsgebiet darzustellen. Wichtig ist für den G-BA die übersichtliche und eindeutig zugeordnete Präsentation der Daten zu den unterschiedlichen Lokalisationen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Da es sich bei den AK prinzipiell um eine medizinische Entität handelt, hat sich der pharmazeutische Unternehmer entschieden, die Ergebnisse beider Lokalisationen jeweils innerhalb eines Moduls 3 und 4 darzustellen. Um den Anforderungen an eine eindeutige Darstellung der Ergebnisse beider Lokalisationen gerecht zu werden, wurden in Modul 4 alle Endpunkte nach Lokalisationen getrennt präsentiert. Abschließend erfolgt dort jeweils eine Endpunkt Betrachtung für die Gesamtpopulation. In Modul 3 wurde analog zu Modul 4 die Trennung der Informationen zu den Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut bzw. Stamm und Extremitäten vorgenommen, welche dann jeweils nacheinander präsentiert werden.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Es liegt kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet vor.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht^a
USA	Ingenolmebutat Gel (Picato [®]) ist indiziert für die topische Behandlung von Aktinischen Keratosen.	23.01.2012	A
Brasilien	Ingenolmebutat Gel (Picato [®]) ist indiziert für die topische Behandlung Aktinischer Keratosen bei Erwachsenen.	13.07.2012	A
Australien	Ingenolmebutat Gel (Picato [®]) ist indiziert für die topische Behandlung von Solaren (Aktinischen) Keratosen bei Erwachsenen.	09.11.2012	A
Länder der Europäischen Union (Europäische Arzneimittelagentur, EMA)	Ingenolmebutat Gel (Picato [®]) ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.	15.11.2012	A
Island	Ingenolmebutat Gel (Picato [®]) ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.	15.11.2012	A
Norwegen	Ingenolmebutat Gel (Picato [®]) ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.	15.11.2012	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Die Information in der Tabelle 2-5 ist auf dem Stand vom 14.12.2012.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zulassungsstatus in den USA: U.S. Food and Drug Administration (2012): Label approved on 01/23/2012 for PICATO, NDA no. 202833 (U.S. Food and Drug Administration (USFDA) 2012a; U.S. Food and Drug Administration (USFDA) 2012b).

Zulassungsstatus in Brasilien: Brazilian Health and Surveillance Agency (2012): Brazilian Health Surveillance Agency (“Anvisa“) RESOLUTION – RE N° 2.996, JULY 13, 2012 (Brazilian Health and Surveillance Agency (ANVISA) 2012; LEO Pharma 2012b).

Zulassungsstatus in Australien: Therapeutic Goods Administration (2012): Australian Register of Therapeutic Goods (ATRG) 09.11.2012 (Therapeutic Goods Administration 2012a; Therapeutic Goods Administration 2012b; Therapeutic Goods Administration 2012c).

Zulassungsstatus in Ländern der Europäischen Union, Island und Norwegen: aus den Zulassungsschreiben der Europäischen Kommission (2012) (Europa-Kommissionen 2012; European Commission 2012).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, Veröffentlichungen mit allgemeinen Angaben zum Arzneimittel, zugelassener Anwendungsgebiete und deren Wirkmechanismus zu identifizieren. Hierfür wurde eine Freihandsuche im Internet über Suchportale wie PubMed und Google oder direkt in den zulassungsrelevanten Datenbanken (z.B. der EMA) durchgeführt sowie in relevanter Fachliteratur recherchiert. Zusätzlich wurden Fachinformationen über das Internetportal <http://www.fachinfo.de/> recherchiert. Die Auswahl der Daten erfolgte nach best-verfügbarer Evidenz. Im Folgenden werden die Suchschritte für die einzelnen Abschnitte dargelegt.

Abschnitt 2.1.1

Die Informationen in diesem Abschnitt wurden direkt den Fachinformationen (LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d) entnommen. Diese Quellen enthalten die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben. Die Informationen zur Zulassungs- und Pharmazentralnummer (PZN) sind der Auftragsbestätigung der Informationsstelle für Arzneispezialitäten entnommen (Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) 2012). Der ATC-Code wurde aus der Liste der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) zu neuen ATC-Codes am 25.05.2012 extrahiert (WHO Collaborating Center for drug statistics methodology (WHOCC) 2012). Laut den Angaben dieses Dokumentes ist der ATC-Code final und wird im ATC/DDD-Index des Jahres 2013 implementiert (WHO Collaborating Center for drug statistics methodology (WHOCC) 2012).

Abschnitt 2.1.2

Angaben zum Wirkmechanismus von Ingenolmebutat Gel wurden der Fachinformation, sowie eigenen Studien und Publikationen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen. Zudem wurde eine nicht-systematische Recherche nach zusätzlicher Fachliteratur zur detaillierten Beschreibung des p53 Proteins durchgeführt.

Anhand einer Leitlinienrecherche wurden weitere in Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet identifiziert. Die Recherche nach Leitlinien wurde in der Leitliniendatenbank der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften durchgeführt. Dort wurde eine relevante S1 Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft identifiziert (Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) 2011). Mit einer Handsuche am 19.12.2012 im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, dem offiziellen Organ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, wurde die Publikation dieser Leitlinie identifiziert (Stockfleth et al. 2012).

Weitere Angaben zu allgemeinen Mechanismen stammen aus der S1 Leitlinie sowie aus der zugrundeliegenden Fachliteratur.

Details zu medikamentösen Therapieverfahren wurden den Fachinformationen der Hersteller entnommen. Die Fachinformationen wurden von der Homepage <http://www.fachinfo.de>; Stand 12.11.2012) heruntergeladen.

Eine zusätzliche Fachinformation wurde durch eine Suche auf dem Google-Portal (www.google.de) mit den Suchbegriffen „Photonamic+Alacare“ identifiziert (zuletzt besucht am 12.11.2012) (Photonamic 2011).

Der Wortlaut des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes, sowie die Anwendung und der ATC-Code wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Der Wirkmechanismus der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel wurde der Leitlinie sowie der zugrundeliegenden Fachliteratur entnommen. Zudem wurde in einer nicht-systematischen Recherche nach Informationen zu Pyrimidinanaloga gesucht. Hierbei wurde die Quelle Heidelberger 1957 identifiziert (Heidelberger et al. 1957).

Die Strukturformeln wurden im Internetportal www.pharmawiki.ch recherchiert.

Die Informationen zu den Retinoiden wurden der S1 Leitlinie und Lehrbüchern entnommen.

Abschnitte 2.2.1/2.2.2

Wie im Abschnitt gefordert, wurde der Wortlaut der Fachinformation entnommen (LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d). Die Fachinformation gibt gesicherte Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet. Die Korrespondenz mit dem G-BA stammt aus firmeninternen Abfragen.

Abschnitt 2.2.3

Die Informationen zum internationalen Zulassungsstatus stammen aus der Recherche bei internationalen Zulassungsbehörden (wie z.B. U.S. Food and Drug Administration, European Medicines Agency und Therapeutic Goods Administration) und aus firmeninternen Abfragen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Almirall Hermal. Fachinformation Actikerall[®] 5 mg/g + 100 mg/g Lösung zur Anwendung auf der Haut [Online]. 05.2011 [Zugriff: 13.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
2. Almirall Hermal. Fachinformation Solaraze[®] 3% Gel [Online]. 01.2012 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.almirall.de/al/produkte/solaraze/Solaraze_Gel_Fachinformation.pdf.
3. Anderson, L., Schmieder, G.J., Werschler, W.P., Tschen, E.H., Ling, M.R., Stough, D.B., Katsamas, J. Randomized, double-blind, double-dummy, vehicle-controlled study of ingenol mebutate gel 0.025% and 0.05% for actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60 (6), 934-943.
4. Benjamin, C.L., Melnikova, V.O., Ananthaswamy, H.N. P53 protein and pathogenesis of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 624, 265-282.
5. Berg, R.J., van Kranen, H.J., Rebel, H.G., de Vries, A., van Vloten, W.A., Van Kreijl, C.F., van der Leun, J.C., de Gruijl, F.R. Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation: immunohistochemical detection of mutant p53 protein in clusters of preneoplastic epidermal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93 (1), 274-278.
6. Biofrontera. Fachinformation Ameluz[®] [Online]. 2011 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
7. Braathen, L.R., Szeimies, R.M., Basset-Seguín, N., Bissonnette, R., Foley, P., Pariser, D., Roelandts, R., Wennberg, A.M., Morton, C.A. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology*, 2005. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56 (1), 125-143.
8. Brazilian Health and Surveillance Agency (ANVISA). Approval letter for Picato[®]. 13.07.2012.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. Campanelli, A. und Naldi, L. A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehyde (0.05%) on the development of actinic keratosis. *Dermatology*, 2002, 205 (2), 146-152.
10. Challacombe, J.M., Suhrbier, A., Parsons, P.G., Jones, B., Hampson, P., Kavanagh, D., Rainger, G.E., Morris, M., Lord, J.M., Le, T.T., Hoang-Le, D., Ogbourne, S.M. Neutrophils are a key component of the antitumor efficacy of topical chemotherapy with ingenol-3-angelate. *J Immunol*, 2006, 177 (11), 8123-8132.
11. Cozzi, S.J., Ogbourne, S.M., James, C., Rebel, H.G., de Gruijl, F.R., Ferguson, B., Gardner, J., Lee, T.T., Larcher, T., Suhrbier, A. Ingenol mebutate field-directed treatment of UVB-damaged skin reduces lesion formation and removes mutant p53 patches. *J Invest Dermatol*, 2012, 132 (4), 1263-1271.
12. de Gruijl, F.R. und Rebel, H. Early events in UV carcinogenesis--DNA damage, target cells and mutant p53 foci. *Photochem Photobiol*, 2008, 84 (2), 382-387.
13. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X [Online]. 12.2011 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0411_S1_Aktinische_Keratose_2012-01.pdf.
14. Eaglstein, W.H., Weinstein, G.D., Frost, P. Fluorouracil: mechanism of action in human skin and actinic keratoses. I. Effect on DNA synthesis in vivo. *Arch Dermatol*, 1970, 101 (2), 132-139.
15. Epstein, E. Treatment of lip keratoses (actinic cheilitis) with topical fluorouracil. *Arch Dermatol*, 1977, 113 (7), 906-908.
16. Europa-Kommissionen. Kommissionens Gennemførelsesafgørelse. 16.11.2012.
17. European Commission. Note to the members of the standing committee on medicinal products for human use/standing committee on veterinary medicinal products. 15.11.2012.
18. Fecker, L.F., Stockfleth, E., Braun, F.K., Rodust, P.M., Schwarz, C., Kohler, A., Leverkus, M., Eberle, J. Enhanced death ligand-induced apoptosis in cutaneous SCC cells by treatment with diclofenac/hyaluronic acid correlates with downregulation of c-FLIP. *J Invest Dermatol*, 2010, 130 (8), 2098-2109.
19. Fecker, L.F., Stockfleth, E., Nindl, I., Ulrich, C., Forschner, T., Eberle, J. The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Br J Dermatol*, 2007, 156 Suppl 3, 25-33.
20. Galderma. Fachinformation Metvix[®] 160 mg/g Creme [Online]. 07.2010 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antwort auf Anfrage zur Beratung nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ingenolmebutat - Spezifizierung des Anwendungsgebiets. 07.11.2012.

22. Hampson, P., Chahal, H., Khanim, F., Hayden, R., Mulder, A., Assi, L.K., Bunce, C.M., Lord, J.M. PEP005, a selective small-molecule activator of protein kinase C, has potent antileukemic activity mediated via the delta isoform of PKC. *Blood*, 2005, 106 (4), 1362-1368.
23. Hampson, P., Kavanagh, D., Smith, E., Wang, K., Lord, J.M., Ed, R.G. The anti-tumor agent, ingenol-3-angelate (PEP005), promotes the recruitment of cytotoxic neutrophils by activation of vascular endothelial cells in a PKC-delta dependent manner. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57 (8), 1241-1251.
24. Hauschild, A., Stockfleth, E., Popp, G., Borrosch, F., Bruning, H., Dominicus, R., Mensing, H., Reinhold, U., Reich, K., Moor, A.C., Stocker, M., Ortlund, C., Brunnert, M., Szeimies, R.M. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies. *Br J Dermatol*, 2009, 160 (5), 1066-1074.
25. Heidelberger, C., Chaudhuri, N.K., Danneberg, P., Mooren, D., Griesbach, L., Duschinsky, R., Schnitzer, R.J., Plevin, E., Scheiner, J. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*, 1957, 179 (4561), 663-666.
26. Hemmi, H., Kaisho, T., Takeuchi, O., Sato, S., Sanjo, H., Hoshino, K., Horiuchi, T., Tomizawa, H., Takeda, K., Akira, S. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol*, 2002, 3 (2), 196-200.
27. Hemmi, H., Takeuchi, O., Kawai, T., Kaisho, T., Sato, S., Sanjo, H., Matsumoto, M., Hoshino, K., Wagner, H., Takeda, K., Akira, S. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*, 2000, 408 (6813), 740-745.
28. Humphreys, T.R., Werth, V., Dzubow, L., Kligman, A. Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol*, 1996, 34 (4), 638-644.
29. Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA). IFA - Auftragsbestätigung. 2012.
30. Jung, Y.J., Isaacs, J.S., Lee, S., Trepel, J., Neckers, L. IL-1beta-mediated up-regulation of HIF-1alpha via an NFkappaB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASEB J*, 2003, 17 (14), 2115-2117.
31. Kedei, N., Lundberg, D.J., Toth, A., Welburn, P., Garfield, S.H., Blumberg, P.M. Characterization of the interaction of ingenol 3-angelate with protein kinase C. *Cancer Res*, 2004, 64 (9), 3243-3255.
32. Lawrence, N., Cox, S.E., Cockerell, C.J., Freeman, R.G., Cruz, P.D., Jr. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol*, 1995, 131 (2), 176-181.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

33. LEO Pharma. Anfrage zur Beratung nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ingenolmebutat - Spezifizierung des Anwendungsgebiets. 17.10.2012a.
34. LEO Pharma. Brasilianische Fachinformation Picato[®]. 2012b.
35. LEO Pharma. Fachinformation Picato[®] 150 Mikrogramm/g Gel. 01.2012c.
36. LEO Pharma. Fachinformation Picato[®] 500 Mikrogramm/g Gel. 01.2012d.
37. LEO Pharma. Main Clinical Study Report LP0041-02. 2012e.
38. LEO Pharma. Main Clinical Study Report LP0041-03. 2012f.
39. Locksley, R.M., Killeen, N., Lenardo, M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 2001, 104 (4), 487-501.
40. Lüllmann, H., Mohr, K., & Hein, L. "Vitamin A (Retinoide) und Derivate", In *Pharmakologie und Toxikologie - Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*, 14., komplett überarbeitete und neu gestaltete Auflage, H. Lüllmann, K. Mohr, & L. Hein, eds., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, Kapitel 15.1, S. 386-387.
41. Maltusch, A., Rowert-Huber, J., Matthies, C., Lange-Asschenfeldt, S., Stockfleth, E. Modes of action of diclofenac 3% hyaluronic acid 2.5% in the treatment of actinic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011, 9 (12), 1011-1017.
42. MEDA Pharma. Fachinformation Efudix[®] [Online]. 04.2009 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
43. MEDA Pharma. Fachinformation Aldara[®] 5% Creme [Online]. 04.2010 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
44. Merk, H.F. Topical diclofenac in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*, 2007, 46 (1), 12-18.
45. Merk, H.F. & Bickers, D.R. *Dermatopharmakologie und Dermatotherapie*, Blackwell Wiss. 1992.
46. Miller, R.L., Gerster, J.F., Owens, M.L., Slade, H.B., Tomai, M.A. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol*, 1999, 21 (1), 1-14.
47. Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., Ruth, P., & Schäfer-Korting, M. "Retinoide", In *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, E. Mutschler et al., eds., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2008, Kapitel 9.4.2.6, S. 741-744.
48. Ogbourne, S.M., Suhrbier, A., Jones, B., Cozzi, S.J., Boyle, G.M., Morris, M., McAlpine, D., Johns, J., Scott, T.M., Sutherland, K.P., Gardner, J.M., Le, T.T.,

- Lenarczyk, A., Aylward, J.H., Parsons, P.G. Antitumor activity of 3-ingenyl angelate: plasma membrane and mitochondrial disruption and necrotic cell death. *Cancer Res*, 2004, 64 (8), 2833-2839.
49. Olsen, E.A., Abernethy, M.L., Kulp-Shorten, C., Callen, J.P., Glazer, S.D., Huntley, A., McCray, M., Monroe, A.B., Tschen, E., Wolf, J.E., Jr. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol*, 1991, 24 (5 Pt 1), 738-743.
50. Pharmawiki. 5-Fluorouracil [Online]. 2012a [Zugriff: 12.11.2012a]. URL: http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=5_Fluorouracil.
51. Pharmawiki. Diclofenac [Online]. 2012b [Zugriff: 12.11.2012b]. URL: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=diclofenac>.
52. Pharmawiki. Imiquimod [Online]. 2012c [Zugriff: 12.11.2012c]. URL: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=imiquimod>.
53. Pharmawiki. Ingenolmebutat [Online]. 2012d [Zugriff: 12.11.2012d]. URL: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Ingenolmebutat>.
54. Photonamic. Fachinformation Alacare® 8 mg Wirkstoffhaltiges Pflaster [Online]. 02.2011 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: [http://ifap.kjm6.de/nlgen/upload/Alacare_8_mg_wirkstoffhaltiges_Pflaster\(2\).pdf](http://ifap.kjm6.de/nlgen/upload/Alacare_8_mg_wirkstoffhaltiges_Pflaster(2).pdf).
55. Pirard, D., Vereecken, P., Melot, C., Heenen, M. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. *Arch Dermatol Res*, 2005, 297 (5), 185-189.
56. Rebel, H., Kram, N., Westerman, A., Banus, S., van Kranen, H.J., de Gruijl, F.R. Relationship between UV-induced mutant p53 patches and skin tumours, analysed by mutation spectra and by induction kinetics in various DNA-repair-deficient mice. *Carcinogenesis*, 2005, 26 (12), 2123-2130.
57. Rebel, H., Mosnier, L.O., Berg, R.J., Westerman-de, V.A., van, S.H., van Kranen, H.J., de Gruijl, F.R. Early p53-positive foci as indicators of tumor risk in ultraviolet-exposed hairless mice: kinetics of induction, effects of DNA repair deficiency, and p53 heterozygosity. *Cancer Res*, 2001, 61 (3), 977-983.
58. Rosen, R.H., Gupta, A.K., Tyring, S.K. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66 (3), 486-493.
59. Schlaak, M. und Simon, J.C. Topical treatment of actinic keratoses with low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid--pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010, 8 (3), 174-178.
60. Spirig Pharma. Fachinformation Alacare® [Online]. 04.2012 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

61. Stahlhut, M., Chahal, H., Lord, J., Zibert, J. R., Bertelsen, M., and Hampson, P. Ingenol mebutate initiates multiple specific cell death pathways in human cancer cells [Abstract]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66 (4), AB152.
62. Stockfleth, E., Terhorst, D., Hauschild, A., Zouboulis, C.C., Schlaeger, M., Oster-Schmidt, C., Diepgen, T., Garbe, C., Gollnick, H., Korting, C., Merk, H., Sterry, W., Kerl, H., Berking, C. Aktinische Keratosen. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012, 10, s1-s23.
63. Szeimies, R.M., Radny, P., Sebastian, M., Borrosch, F., Dirschka, T., Krahn-Senftleben, G., Reich, K., Pabst, G., Voss, D., Foguet, M., Gahlmann, R., Lubbert, H., Reinhold, U. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Br J Dermatol*, 2010, 163 (2), 386-394.
64. Therapeutic Goods Administration. Australian Register of Therapeutic Goods Certificate - PICATO ingenol mebutate 0.015%. 09.11.2012a.
65. Therapeutic Goods Administration. Australian Register of Therapeutic Goods Certificate - PICATO ingenol mebutate 0.05%. 09.11.2012b.
66. Therapeutic Goods Administration. Product Information Picato® gel [Online]. 2012c [Zugriff: 08.01.2013c]. URL: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=PI&q=picato&r=/>.
67. U.S.Food and Drug Administration (USFDA). Highlights of prescribing information [Online]. 2012a [Zugriff: 24.08.2012a]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202833lbl.pdf.
68. U.S.Food and Drug Administration (USFDA). NDA Approval PICATO®, NDA no. 202833 [Online]. 2012b [Zugriff: 24.08.2012b]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/202833s000ltr.pdf.
69. WHO Collaborating Center for drug statistics methodology (WHOCC). New ATC [Online]. 2012 [Zugriff: 25.05.2012]. URL: http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/.
70. World Health Organization. Adherence to Long Term Therapies Evidence for Action. [Online]. 2003 [Zugriff: 08.08.2012]. URL: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.
71. Yamazaki, R., Kusunoki, N., Matsuzaki, T., Hashimoto, S., Kawai, S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce apoptosis in association with activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in rheumatoid synovial cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302 (1), 18-25.
72. Zibert, J. R., Eriksson, A. H., Grue-Sørensen, G., Skak, K., Møller, K., Bertelsen, M., and Stahlhut, M. Ingenol mebutate penetrates reconstructed human skin in a gradient-dependent manner and clears subclinical skin cancer [Abstract]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66 (4), AB152.

73. Zouboulis, C.C. und Rohrs, H. [Cryosurgical treatment of actinic keratoses and evidence-based review]. *Hautarzt*, 2005, 56 (4), 353-358.