

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ingenolmebutat Gel (Picato®)

LEO Pharma GmbH

Modul 3 A

Aktinische Keratosen

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	35
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	46
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	59
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	64
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	77
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	77
3.3.2 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
3.3.3 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	90
3.3.4 Angaben zu Jahrestherapiekosten	95
3.3.5 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	102
3.3.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	120
3.3.7 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	122
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	125
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	125
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	130
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	130
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	137
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	138
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	138

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Bewertung verschiedener Therapieoptionen durch die deutsche S1-Leitlinie (Stockfleth 2012; Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011) und die Europäische Leitlinie (European Dermatology Forum 2010).....	11
Tabelle 3-2: Verteilung von AK Läsionen anhand der Lokalisation	25
Tabelle 3-3: Verteilung von AK Läsionen nach Lokalisationen - Querschnittstudie in Frankreich.....	26
Tabelle 3-4: Differenzialdiagnosen der AK (nach Häufigkeit absteigend sortiert)	31
Tabelle 3-5: Altersabhängiger prozentualer Anteil der Personen mit AK	50
Tabelle 3-6: Daten zur Prävalenz der AK aus Europa	51
Tabelle 3-7: Daten zur Prävalenz der AK aus Australien	52
Tabelle 3-8: Berechnung der erwarteten Prävalenz von AK in Deutschland in den nächsten 5 Jahren	54
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	55
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	58
Tabelle 3-11: Recherchestrategie für Pubmed	60
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	91
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	93
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	94
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	96
Tabelle 3-20: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) (Lokalisation Gesicht und Kopfhaut, maximale theoretische Kosten)	99

Tabelle 3-21: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Lokalisation Gesicht und Kopfhaut, maximale theoretische Kosten)	100
Tabelle 3-22: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) (Lokalisation Stamm und Extremitäten, maximale theoretische Kosten)	100
Tabelle 3-23: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Lokalisation Stamm und Extremitäten, maximale theoretische Kosten)	100
Tabelle 3-24: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Ingenolmebutat Gel (Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten, maximale theoretische Kosten, Fall 1).....	101
Tabelle 3-25: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Ingenolmebutat Gel (Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten, maximale theoretische Kosten, Fall 2).....	101
Tabelle 3-26: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten, maximale theoretische Kosten)	102
Tabelle 3-27: Ergebnisse aus dem Survey 06/2011 und 01/2012 zum Anteil der Praxen, die die jeweilige Therapieoption zur Behandlung einer AK einsetzen	103
Tabelle 3-28: Topische Medikamente zur Behandlung der AK in Deutschland mit Indikation und Zulassungsdatum	105
Tabelle 3-29: Berechnung des geschätzten maximalen Anteils der GKV-Patienten mit Aktinischen Keratosen, die im Jahr 2011 topisch behandelt wurden	107
Tabelle 3-30: Berechnung der erwarteten Versorgungsanteile für das Jahr 2013 für die Lokalisation ausschließlich Gesicht und Kopfhaut	110
Tabelle 3-31: Berechnung der erwarteten Versorgungsanteile für das Jahr 2013 für die Lokalisation ausschließlich Stamm und Extremitäten	111
Tabelle 3-32: Berechnung der erwarteten Versorgungsanteile für das Jahr 2013 für Patienten mit AK an den Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten	112
Tabelle 3-33: Erwartete Patientenzahlen für beide Dosierungen von Ingenolmebutat Gel für das Jahr 2013	113
Tabelle 3-34: Berechnung der Jahrestherapiekosten für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) für alle Patienten mit der Lokalisation Gesicht und Kopfhaut.....	116
Tabelle 3-35: Berechnung der Jahrestherapiekosten für Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) für alle Patienten mit der Lokalisation Stamm und Extremitäten	118
Tabelle 3-36: Geschätzte Jahrestherapiekosten für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) und Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g).....	119
Tabelle 3-37: Maßnahmen zur Risikominimierung	131

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Übersicht über Behandlungsdauer und Zeitpunkt der Beurteilung der	43
Abbildung 3-2: Entwicklung des prozentualen Anteils der Fälle mit den Diagnosen L57 und D04 an allen Diagnosen bei Dermatologen basierend auf Quartalszahlen im Verlauf der Jahre 2006 bis 2012.....	48
Abbildung 3-3: Prävalenz der AK in Deutschland stratifiziert nach Alter (n =1.800 / 90.880).....	50
Abbildung 3-4: Entwicklung der Marktanteils (gemessen als Anteil der verkauften Packungen) von 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) seit Markteinführung in Deutschland.....	106
Abbildung 3-5: Entwicklung der Marktanteile topischer Therapien zur AK Behandlung in Deutschland (gemessen als Anteil der verkauften Packungen) (GKV-Markt) (Juni 2009 bis September 2012).....	106

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AK	Aktinische Keratosen
ALA	5-Aminolävulinsäure (engl. 5-Aminolevulinic acid)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCC	Basalzellkarzinom (engl. basal cell carcinoma)
BKK	Betriebskrankenkasse
DAK	Deutsche Angestellten Krankenkasse
DDD	Definierte Tagesdosen (engl. Defined Daily Dose)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. Desoxyribonucleic acid)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (engl. European Public Assessment Report)
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GD	Gesellschaft für Dermopharmazie
G-I-N	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPV	Humanes Papillomavirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JDDG	J Dtsch Dermatol Ges
IU	Internationale Einheit (engl. International Unit)
KV	Kassenärztliche Vereinigung

LSR	lokale Hautreaktionen (engl. Local Skin Response)
nicht-HK/HT	nicht-hyperkeratotische, nicht-hypertrophe
MAL	Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (engl. Methyl aminolevulinate)
OCT	Optische Kohärenztomographie
PDT	Photodynamische Therapie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCM	Reflektanz-konfokale Mikroskopie (in-vivo)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (engl. Ribonucleic acid)
PPAR-gamma	Peroxisome Proliferator-Activated-Receptor-Gamma
SCC	Spinozelluläres Karzinom (engl. squamous cell carcinoma)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UV	Ultraviolett
VATTC	VA (veteran affairs) Topical Tretinoin Chemoprevention Trial
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
WTP	Zahlungsbereitschaft (engl. willingness to pay)

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Ingenolmebutat im Anwendungsgebiet der topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen (nicht-HK/HT AK) bei Erwachsenen wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Therapien Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen genannt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a). Aus diesen drei Optionen wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ausgewählt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Das Beratungsgespräch und sein Ergebnis

Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 01.03.2012 mit der Vorgangsnummer 2012-B-002 in der Geschäftsstelle des G-BAs in Berlin statt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b). Vom G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b). Dazu merkt der G-BA an, dass sich LEO Pharma unter den drei dargestellten Optionen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für eine Therapie entscheiden und dies im Dossier begründen sollte (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b).

Der G-BA selbst begründet seine Festlegung wie folgt: „In Abwägung der Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5 § 6 wurden 5-FU zur topischen Anwendung und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder die (chirurgische) Kryotherapie als relevant angesehen. In der Betrachtung der Evidenzlage wurde 5-FU aufgrund vorhandener Studien zur Bestimmung von Rezidivraten tendenziell besser bewertet als Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %). Dem gegenüber zustellen ist das erhöhte Nebenwirkungspotential in Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b). Außerdem erläutert der G-BA, „dass die medikamentösen Therapien Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) und 5-FU mit Ingenolmebutat Gel vergleichbare Anwendungsgebiete besitzen. In der weiteren Betrachtung der Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht der G-BA unter Berücksichtigung der oben dargestellten Sachverhalte beide Wirkstoffe als gleichwertig an. Zudem betrachtet der G-BA auch die (chirurgische) Kryotherapie als nicht-medikamentöse Option bei der Behandlung der aktinischen Keratose in der praktischen Anwendung als standardmäßig durchgeführte Therapie“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b). Außerdem erklärt der G-BA zur Unterscheidung von läsions- und feldgerichteter Therapie, „dass in der Formulierung des Anwendungsgebiets von Ingenolmebutat keine Differenzierung zwischen läsions- und feldgerichteter Therapie getroffen wurde und deshalb auch ein läsionsgerichtetes Verfahren, dessen Anwendung in der Praxis routinemäßig zum Einsatz kommt, aufgeführt wurde“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b).

Dem Beratungsgespräch vorausgegangen war die Anforderung einer Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 8 AM-NutzenV, für die das entsprechende Anforderungsformular (LEO Pharma 2012a) einschließlich referenzierter Anhänge in elektronischer Form am 09.01.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA eingegangen war.

Im Verlauf der Zulassung kam es nach dem Beratungsgespräch vom 01.03.2012 zu einer Spezifizierung der Indikation von Ingenolmebutat Gel, die das Anwendungsgebiet von der topischen Behandlung der Aktinischen Keratosen (AK) nunmehr konkret als topische Behandlung von nicht-HK/HT AK beschreibt. Diese Veränderung im Rahmen der Indikation hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) dem G-BA mit einem Schreiben vom 12.07.2012

mitgeteilt (LEO Pharma 2012b). In seinem Antwortschreiben vom 13.08.2012 bestätigte der G-BA die oben beschriebenen Optionen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auch für die topische Behandlung von nicht-HK/HT AK (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a).

Herleitung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Basis von Leitlinien

Für die Behandlung der AK steht eine Vielzahl unterschiedlicher Behandlungsverfahren zur Verfügung, die sich grundsätzlich in topisch pharmakologische und physikalisch/chirurgische Verfahren einteilen lassen. Während die physikalischen/chirurgischen Verfahren (z.B. Kürettage, Kryo-, Exzisions- und Lasertherapie) auf die Entfernung der einzelnen Läsion ausgerichtet sind, wird bei den topischen Therapien (z.B. Pharmakotherapie, chemisches Peeling und photodynamische Therapie (PDT)) flächig wirksam behandelt (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011). Die Verfahren werden in der Literatur auch als läsionsgerichtet (engl. lesion-directed) oder feldgerichtet (engl. field-directed) bzw. als Feldtherapie (engl. field treatment) bezeichnet (Berman 2012a; Berman 2012b).

Eine Empfehlung zur Behandlung der AK kann verschiedenen Leitlinien entnommen werden: Es liegt eine aktuelle Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011) (auch publiziert im J Dtsch Dermatol Ges (JDDG) als Stockfleth 2012) sowie eine ältere gemeinsame Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen in Zusammenarbeit mit der GD Gesellschaft für Dermopharmazie - Task Force Licht. Hautkrebs. Prävention (Jury 2005; Stockfleth 2004) vor. Ebenfalls liegt ein aktuelles Update einer europäischen Leitlinie des European Dermatology Forums vor (European Dermatology Forum 2010). Des Weiteren sind in Europa Leitlinien für Großbritannien (de Berker 2007) und Italien (Rossi 2009) veröffentlicht.

Im Folgenden wird sich auf die aktuelle deutsche S-1 Leitlinie von 2011 sowie die europäische Leitlinie von 2010 bezogen, da es sich hierbei um die aktuellsten auf Deutschland und auf Europa bezogenen Leitlinien handelt.

In der aktuellen deutschen S1-Leitlinie (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012) empfehlen die Verfasser keinen bestimmten Therapieansatz. Der Behandelnde hat die Therapie je nach Fall zu entscheiden, wobei insbesondere folgende Faktoren eine Rolle spielen:

- Klinische Vielfalt entsprechend Lokalisation und Ausdehnung (Größe, Zahl der Läsionen)
- Bestandsdauer und Verlauf der Erkrankung
- Alter und Komorbidität
- Leidensdruck und Compliance des Patienten

- vorbestehender (Haut-)Krebs
- sowie weitere Risikofaktoren (v.a. Immunsuppression)

Die Leitlinie gibt jedoch für die geprüften Therapiealternativen jeweils einen „Empfehlungsgrad“ und eine „Beweisqualität“ (Stockfleth 2012) bzw. ein „Fazit der Autoren zur Priorisierung der Maßnahme“ an (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011), wobei in der S1 Leitlinie, die im JDDG veröffentlicht wurde, der Stand der Information mit 27.07.2011 datiert ist und die Therapie mit 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) noch nicht beinhaltet ist. „Empfehlungsgrad“ und eine „Beweisqualität“ werden in der Publikation von Stockfleth et al. (2012) (Stockfleth 2012) in Anlehnung an de Berker et al. (2007) definiert. Die Leitlinien-Bewertungen der vom G-BA benannten Therapieoptionen werden in

Tabelle 3-1 dargestellt (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012; European Dermatology Forum 2010).

Tabelle 3-1: Bewertung verschiedener Therapieoptionen durch die deutsche S1-Leitlinie (Stockfleth 2012; Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011) und die Europäische Leitlinie (European Dermatology Forum 2010)

Therapie	in JDDG veröffentlichte S1-Leitlinie (Stand: 27.07.2011; veröffentlicht 12/2012) (Stockfleth 2012)	S1-Leitlinie (Stand: 12/2011, AWMF) (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011)*	Europäische Leitlinie des European Dermatology Forum (European Dermatology Forum 2010)	
	Empfehlungsgrad und Beweisqualität**	Fazit der Autoren	Fazit der Autoren	
			Empfehlungsgrad und Beweisqualität***	
Diclofenac– Hyaluronsäure Gel (3 %)	Empfehlungsgrad A und Beweisqualität I	„Es existieren gute Beweise aus randomisierten, genau geplanten, kontrollierten Studien für die Anwendung dieser Methode. Die Studien zeigen, dass Diclofenac-Gel 3 % in der Therapie der AK wirkt.“	„Es existieren gute Beweise aus randomisierten, genau geplanten, kontrollierten Studien für die Anwendung dieser Methode.“	Empfehlungsgrad A und Beweisqualität I

Therapie	in JDDG veröffentlichte S1-Leitlinie (Stand: 27.07.2011; veröffentlicht 12/2012) (Stockfleth 2012)	S1-Leitlinie (Stand: 12/2011, AWMF) (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011)*	Europäische Leitlinie des European Dermatology Forum (European Dermatology Forum 2010)	
	Empfehlungsgrad und Beweisqualität**	Fazit der Autoren	Fazit der Autoren	Empfehlungsgrad und Beweisqualität***
Kryotherapie	Empfehlungsgrad A und Beweisqualität II	kein Fazit der Autoren	„Es existieren gute Beweise aus gut geplanten, kontrollierten Studien ohne Randomisierung für die Anwendung dieser Methode.“	Empfehlungsgrad A und Beweisqualität II
5-FU (5 %)	Empfehlungsgrad B und Beweisqualität II	„Es existieren ausreichende Beweise aus gut geplanten, kontrollierten Studien ohne Randomisierung für die Anwendung dieser Methode.“	„Es existieren ausreichende Beweise aus gut geplanten, kontrollierten Studien ohne Randomisierung für die Anwendung dieser Methode.“	Empfehlungsgrad B und Beweisqualität II
5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %)	nicht in Leitlinie genannt	nicht in Leitlinie genannt	„Es existieren gute Beweise aus randomisierten, genau geplanten, kontrollierten Studien für die Anwendung dieser Methode.“	nicht in Leitlinie genannt
<p>* In der deutschen S1 Leitlinie (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011) werden keine Empfehlungsgrade und keine Beweisqualität angegeben</p> <p>** Empfehlungsgrade und Beweisqualität aus der deutschen S1 Leitlinie (Stockfleth 2012) nach de Berker et al. (2007): <u>Empfehlungsgrade</u></p> <p>A Es existieren gute Beweise für die Anwendung dieser Methode B Es existieren ausreichende Beweise für die Anwendung dieser Methode C Es existieren schwache Beweise für die Anwendung dieser Methode D Es existieren ausreichende Beweise für die Ablehnung dieser Methode E Es existieren keine Beweise für die Anwendung dieser Methode</p> <p><u>Beweisqualität</u></p> <p>I Beweise aus wenigstens einer randomisierten, genau geplanten, kontrollierten Studie II-i Beweise aus gut geplanten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung II-ii Beweise aus gut geplanter Kohorten- oder Fallkontrollstudie, vorzugsweise aus mehreren Studienzentren II-iii Beweise aus mehreren Fallserien mit oder ohne Intervention, herausragende Ergebnisse aus unkontrollierten Experimenten III Ansichten respektierter Meinungsführer, welche auf klinischer Erfahrung, deskriptiven Studien oder Reporten von Expertenkomitees basieren IV Beweise, welche aufgrund von methodologischen Problemen inadäquat sind (e.g. Gruppengröße, Beobachtungszeitraum)</p> <p>*** Empfehlungsgrad und Beweisqualität nach de Berker et al. (2007)</p>				

Damit beurteilt die aktuelle S1-Leitlinie die Evidenz für die Kryotherapie zwar als gut, diese stammt allerdings nicht aus randomisierten klinischen Studien. Die Evidenzlage für 5-FU wird je nach Konzentration und weiterem Wirkstoff unterschiedlich beurteilt. Für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) gibt es eine eindeutig gute Evidenz aus randomisierten klinischen Studien.

Die Bewertung in der deutschen S1-Leitlinie (Stockfleth 2012) stimmt mit der in der Europäischen Leitlinie von 2010 (European Dermatology Forum 2010) überein.

Für die Kryotherapie in der Dermatologie liegt eine unter dem Begriff „Leitlinie“ publizierte Übersicht von Hundeiker vor (Hundeiker 2005). Diese Publikation wurde von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Auftrag gegeben und auf der AWMF Homepage als Empfehlung zur Qualitätssicherung "Kryochirurgie in der Dermatologie" veröffentlicht (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften 2008), diese ist aktuell abgelaufen und ein Update ist bis dato nicht verfügbar. Die dermatologische Kryochirurgie umfasst alle Arten des Einsatzes von Gefriertechniken und ist nicht standardisiert. Der Einsatz dieser Techniken hängt oft von der Geräteausstattung der niedergelassenen Praxis und der Erfolg der Therapie vom handwerklichen Geschick und der Erfahrung des behandelnden Arztes ab (Hundeiker 2005). Das läsionsgerichtete physikalische Verfahren Kryotherapie stellt keine standardisierte Therapieform dar. Des Weiteren wird der Evidenzlevel der Kryotherapie von den Autoren der deutschen S1-Leitlinie sowie der europäischen Leitlinie niedriger bewertet als bei Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Stockfleth 2012; European Dermatology Forum 2010).

Bereits 2008 wurde basierend auf einem europäischen Konsensus ein Therapie-Algorithmus für AK veröffentlicht (Stockfleth 2008). Der Algorithmus empfiehlt jeweils den läsions- als auch den feldgerichteten Therapieansatz (d.h. topische Verfahren), sowohl für die Behandlung von multiplen Läsionen (bzw. bei multiplen Läsionen in der Vorgeschichte) als auch für die Behandlung von einzelnen Läsionen, da auch hier die Behandlung der umgebenden Hautareale berücksichtigt werden sollte.

Begründung für die Wahl von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) als zweckmäßige Vergleichstherapie

Anhand der aufgeführten Informationen zur Vorgehensweise der Behandlung einer AK kann zusammengefasst werden, dass der Behandelnde die Therapie entsprechend den oben genannten Faktoren zur Lokalisation und Ausdehnung der Läsionen, Bestandsdauer und Verlauf, Alter und Komorbidität und weiteren Faktoren auswählt. Da es sich bei Ingenolmebutat Gel um eine topische und - aufgrund der Anwendung (LEO Pharma 2012d; LEO Pharma 2012c) – um eine feldgerichtete Therapie handelt, sollte diese im hier vorliegenden Verfahren idealerweise mit einem Standard verglichen werden, der ebenso auf einem pharmakologisch topisch feldgerichteten Ansatz beruht. Zu einer entsprechenden

Schlussfolgerung bezüglich einer möglichen Vergleichstherapie kommt auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) in einem „Scientific Advice“ zu Ingenolmebutat Gel („treatment with either cryosurgery or curretage are not field-treatments and cannot be comparators for this reason and the fact that these treatment modalities are associated with a significant risk of post-treatment hypopigmentation“) (European Medicines Agency 2010). Topische, feldgerichtete Verfahren (topisch pharmakologische und photodynamische Therapien) sind für die Behandlung der AK in Deutschland etabliert.

Keine der zurzeit vorliegenden Therapieformen für AK in Deutschland wurde bisher vom G - BA begutachtet. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %), 5-FU (5 %) und Kryotherapie sind im System der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) voll erstattungsfähig.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie in dem zugelassenen Indikationsgebiet für Ingenolmebutat Gel wählt der pU Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®) aus.

Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ist ebenso wie Ingenolmebutat Gel eine topische feldgerichtete Therapie für die Behandlung von AK. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurde in Deutschland erstmals 1998 unter dem Handelsnamen Solaraze® zugelassen (Almirall Hermal 2012) und ist eine in der Praxis etablierte, standardisierte und leitlinienempfohlene Therapieform. Die aktuelle deutsche S1-Leitlinie (Stockfleth 2012) bewertet genau wie die aktuelle europäische Leitlinie des „European Dermatology Forums“ (European Dermatology Forum 2010) Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) mit Beweisqualität I (auf Basis randomisierter klinischer Studien) und Empfehlungsgrad A.. In Deutschland ist Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) seit 2001 auf dem Markt. Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) besitzen als topische feldgerichtete Therapien vergleichbare Anwendungsprofile und sind durch Endpunktstudien beschrieben (Center for Drug Evaluation and Research 1999a; Center for Drug Evaluation and Research 1999b; Center for Drug Evaluation and Research 2011). Prinzipielle Einschränkungen bezüglich der Körperareale oder einzelner Patientengruppen bestehen nicht. Zudem gelten für die beiden Therapie-Optionen keine Einschränkungen des Sicherheitsprofils.

Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ist zudem das am weitesten häufigsten verordnete Medikament für die Behandlung der AK in Deutschland (Schwabe 2009; Schwabe 2010; Schwabe 2011; Schwabe 2012).

Damit erfüllt Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) nach Ansicht des pU alle maßgeblichen Kriterien einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Indikationsgebiet der AK am besten und wird vom pU aus den vom G-BA genannten Optionen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ingenolmebutat Gel ausgewählt.

Im Folgenden wird gezeigt, warum 5-FU und Kryotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt wurden.

5-FU (5 %) (Efudix®) ist eine topische Therapieoption, die seit über 30 Jahren (seit 1975) für den behandelnden Arzt zur Verfügung steht (MEDA Pharma 2009). Allerdings ist die Nebenwirkungsrate unter empfohlener Standardapplikation vergleichsweise hoch. Neuere Studien deuten darauf hin, dass das optimale Therapieschema bei geringeren Nebenwirkungen noch nicht gefunden wurde (Jury 2005). Efudix® mit dem Wirkstoff 5-FU (5 %) gehört pharmakologisch in die Gruppe der topischen Zytostatika (ATC-Code: L01BC02 Wissenschaftliches Institut der AOK 2012) und besitzt das Potential (1-10 %, (MEDA Pharma 2009) systemisch absorbiert zu werden. Bei nicht intakter Barrierefunktion der Haut kann die Absorptionsrate sogar 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. Überdies kann 5-FU erbgutschädigend wirken (Männer sollten 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zeugen, Frauen sollten während der Therapie nicht schwanger werden). Demgemäß wird 5-FU (5 %) (Efudix®) in Deutschland selten eingesetzt (die Verordnungszahlen (Tsd.) von 2011 lagen für 5-FU (5 %) (Efudix®) bei 29,2 für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®) bei 217,9 und für Imiquimod (Aldara®) bei 74,9 (Schwabe 2012) und wird von den deutschen und europäischen Leitlinien nur bedingt empfohlen (jeweils Empfehlungsgrad B; (Stockfleth 2012; European Dermatology Forum 2010). Aufgrund der geringeren Evidenzlage im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Beweisqualität II vs. Beweisqualität I; Stockfleth 2012; European Dermatology Forum 2010) und wegen des Sicherheitsprofils wurde 5-FU (5 %) nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Ingenolmebutat Gel gewählt.

5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) (Actikerall®) wurde im Juli 2011 auf dem deutschen Markt eingeführt (Almirall Hermal 2011). Es ist zur Behandlung von leicht tastbarer und/oder mäßig dicker hyperkeratotischer AK (Grad I/II) bei immunkompetenten erwachsenen Patienten zugelassen. Nach Fachinformation trägt es eher die Merkmale einer läsionsgerichteten Therapie („Actikerall® sollte nur mit den Aktinischen Keratosen und einem Randbereich von maximal 0,5 cm der die Läsion umgebenden gesunden Haut in Kontakt kommen.“ (Almirall Hermal 2011) und hat im Gegensatz zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Einschränkungen bezüglich der Patientengruppe (immunkompetente Patienten)). Im Rahmen der Veröffentlichung von Studienergebnissen wird 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) als eine läsionsgerichtete Therapie bezeichnet (Stockfleth 2011). Zum Stand der Fachinformation Mai 2011 lagen außer für das Gesicht, die Stirn und die nackte Kopfhaut keine Daten über die Behandlung weiterer Körperbereiche mit 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) (Actikerall®) vor. 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) (Actikerall®) enthält – ebenso wie 5-FU (5 %) (Efudix®) – das Zytostatikum 5-FU, allerdings in geringerer Konzentration. Aufgrund des eingeschränkten Behandlungsprofils, den Merkmalen einer läsionsgerichteten Therapie, sowie fehlender Daten zur Behandlung am Körper wurde 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ingenolmebutat Gel gewählt.

Kryotherapie (wie auch Laser oder Kürretagen) ist ein läsionsgerichtetes physikalisches Verfahren und stellt keine standardisierte Therapieform dar. Der Einsatz dieser Techniken hängt von der Geräteausstattung der niedergelassenen Praxis und der Erfolg der Therapie vom handwerklichen Geschick und der Erfahrung des behandelnden Arztes ab (Hundeiker 2005). Aus diesen Gründen wurde die Kryotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Ingenolmebutat Gel gewählt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie oben dargelegt, fand am 01.03.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin ein Beratungsgespräch statt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b). Dem Dossier wird eine vom G-BA vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt (siehe auch Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2.).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Am 26.06.2012 wurde eine orientierende Leitlinienrecherche zur Behandlung der AK durchgeführt. Dabei wurde die Datenbank der AWMF nach Leitlinien mit den Suchbegriffen „Aktinische Keratose“ und „Aktinische Keratosen“ durchsucht. Diese Suchen ergaben insgesamt 6 Treffer. Davon war 1 Leitlinie relevant (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011). Mit einer Handsuche am 19.12.2012 im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG), dem offiziellen Organ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, wurde die Publikation dieser Leitlinie identifiziert (Stockfleth 2012). Die Recherche beim Leitlinien-Informations- und Recherchedienst des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin – ÄZQ (Gemeinsames Institut von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung) auf www.leitlinien.de mit den Suchbegriffen „Aktinische Keratose“, „Aktinische Keratosen“, „actinic keratoses“ und „actinic keratosis“ ergab keinen Treffer. Eine

Recherche nach Leitlinien auf Englisch beim Guidelines International Network (www.g-i-n.net) im November 2011 und am 18.10.2012 mit den Suchbegriffen „actinic keratosis“, „actinic keratoses“, „solar keratosis“ und „solar keratoses“ ergab einen Verweis auf eine Leitlinie der British Association of Dermatologists aus dem Jahr 2007, die bei der amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality mit der Nummer NGC:005656 gelistet ist. Mit einer Recherche bei der Agency for Healthcare Research and Quality auf <http://www.guideline.gov/> konnte diese Leitlinie nicht identifiziert werden. Eine am 18.10.2012 durchgeführte Recherche in MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) nach europäischen Leitlinien mit den Suchbegriffen „actinic keratosis“, „treatment“, „Europe“, „guidelines“ erbrachte 2 relevante Treffer: (Stockfleth 2008) und (Stockfleth 2006). Bei dieser Suche wurde auch eine italienische Leitlinie gefunden (Rossi 2009). Wurde „Europe“ aus der Suche weggelassen, zählte zu den Treffern auch eine britische Leitlinie (de Berker 2007). Eine zusätzlich durchgeführte Recherche im November 2011 beim European Dermatology Forum (<http://euroderm.org/index.php/edf-guidelines>) erbrachte einen Treffer (European Dermatology Forum 2010). Ein Update am 18.10.2012 kam zu demselben Ergebnis.

Des Weiteren wurde in den relevanten Fachinformationen für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®), 5-FU (5 %) (Efudix®) und 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) (Actikerall®) nach Indikation und Behandlungsmodus recherchiert. Für 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) wurde im November 2012 eine ergänzende, nicht systematische Recherche in MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) mit der Kombination der Stichworte „actinic keratosis“, „5 FU“ und „salicylic acid“ durchgeführt. Diese ergab den Treffer von Stockfleth et al. (2011) (Stockfleth 2011). Zusätzlich wurde eine Recherche im Arzneimittelreport hinsichtlich der Häufigkeit der Anwendung einzelner Arzneimittel durchgeführt (Schwabe 2009; Schwabe 2010; Schwabe 2011; Schwabe 2012).

Ergänzend wurde eine Handsuche auf www.google.de mit den Begriffen: „Kryotherapie Leitlinie“ durchgeführt. Dort erscheint an erster Stelle die abgelaufene AWMF Empfehlung zur Qualitätssicherung „Qualitätssicherung Kryochirurgie in der Dermatologie“. Dort findet man den Namen des Hauptautors: Prof. Dr. M. Hundeiker. Über die Suche in www.pubmed.de nach [Hundeiker][cryotherapy] findet man den Artikel des JDDG (Hundeiker 2005).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. 2011 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Almirall Hermal. Fachinformation Solaraze® 3 % Gel. 2012 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.almirall.de/al/produkte/solaraze/Solaraze_Gel_Fachinformation.pdf.
3. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Qualitätssicherung "Kryochirurgie in der Dermatologie". 2008 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Die_AWMF/Service/Gesamtarchiv/QS-Empfehlung/Kryochirurgie_in_der_Dermatologie.pdf.
4. Berman, B., Cohen, D.E., Amini, S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: Overview and investigational topical agents. *Cutis*. 2012a, 89 (5), 241–250.
5. Berman, B., Cohen, D.E., Amini, S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 2: Commonly used field-directed and lesion-directed therapies. *Cutis*. 2012b, 89 (6), 294–301.
6. Center for Drug Evaluation and Research. Medical review(s) Application number: 21-005 Part 1. 1999a [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P1.pdf.
7. Center for Drug Evaluation and Research. Medical review(s) Application number: 21-005 Part 2. 1999b [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P2.pdf.
8. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review(s) Application number: 202833Orig1s000. 2011 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202833Orig1s000Approv.pdf.
9. de Berker, D., McGregor, J.M., Hughes, B.R. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2007, 156 (2), 222–230.
10. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X. 2011 [Zugriff: 04.01.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0411_S1_Aktinische_Keratose_2012-01.pdf.

11. European Dermatology Forum. Guideline on Actinic Keratoses. 2010 [Zugriff: 07.08.2012]. URL: http://www.ensas.ee/docs/management_of_actinic_keratoses.pdf.
12. European Medicines Agency (EMA). Scientific Advice Ingenol mebutate (PEP005). 2010.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-002 (Ingenolmebutat) Aktualisierung des Anwendungsgebiets. 2012a.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-002. 2012b.
15. Hundeiker, M., Sebastian, G., Bassukas, I.D., Ernst, K.J., Holzle, E. [Cryotherapy in dermatology]. J Dtsch Dermatol Ges. 2005, 3 (12), 1009–1015.
16. Jury, C.S., Ramraka-Jones, V.S., Gudi, V., Herd, R.M. A randomized trial of topical 5 % 5-fluorouracil (Efudix cream) in the treatment of actinic keratoses comparing daily with weekly treatment. Br J Dermatol. 2005, 153 (4), 808–810.
17. LEO Pharma. Anlage I - Anforderungsformular. 2012a.
18. LEO Pharma. Beratung nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ingenolmebutat - Spezifizierung des Anwendungsgebiet. 2012b.
19. LEO Pharma. Fachinformation Picato® 150 Mikrogramm/g Gel. 2012c.
20. LEO Pharma. Fachinformation Picato® 500 Mikrogramm/g Gel. 2012d.
21. MEDA Pharma. Fachinformation Efudix. 2009 [Zugriff: 18.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Rossi, R., Calzavara-Pinton, P.G., Giannetti, A., Peserico, A., Santucci, M., Vena, G.A., Lotti, T. Italian guidelines and therapeutic algorithm for actinic keratoses. G Ital Dermatol Venereol. 2009, 144 (6), 713–723.
23. Schwabe, U. und Paffrath, D. Arzneiverordnungs Report 2009: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer Medizin Verlag Berlin. 2009, S. 972, 989, 1016.
24. Schwabe, U. und Paffrath, D. Arzneiverordnungs Report 2010: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer Medizin Verlag Berlin. 2010, S. 1005, 1022, 1046,
25. Schwabe, U. und Paffrath, D. Arzneiverordnungs Report 2011: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer Medizin Verlag Berlin. 2011, S. 1015, 1032, 1055.
26. Schwabe, U. und Paffrath, D. Arzneiverordnungs Report 2012: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer Medizin Verlag Berlin. 2012, S. 1037, 1054, 1074.

27. Stockfleth, E., Ferrandiz, C., Grob, J.J., Leigh, I., Pehamberger, H., Kerl, H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol.* 2008, 18 (6), 651–659.
28. Stockfleth, E., Kerl, H. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2006, 16 (6), 599–606.
29. Stockfleth, E., Kerl, H., Zwingers, T., Willers, C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol.* 2011, 165 (5), 1101–1108.
30. Stockfleth, E., Schmook, T.D. and Garbe, C. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen in Zusammenarbeit mit der GD Gesellschaft für Dermopharmazie - Task Force Licht. Hautkrebs. Prävention. Aktinische Keratose. 2004.
31. 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, 1–23.
32. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. 2012 [Zugriff: 20.11.2012]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/index.htm>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Krankheitsbild

Diagnoseschlüssel nach ICD-10

Die Erkrankung „AK“ besitzt keinen alleinigen ICD-10 Schlüssel, sondern wird gemeinsam mit anderen dermatologischen Erkrankungen gelistet. Unter den ICD-10 Code L57.0 fallen die Diagnosen Aktinische Keratose (L57.0), Horngeschwulst (L57.0), Keratom (L57.0), Keratosis (L57.0), Keratosis solaris (L57.0), Senile Hyperkeratose (L57.0), Senile Keratose (L57.0), Seniles Keratom (L57.0), Strahlengranulom (L57.5) und Vaselineoderm (L57.0). Im ICD-10 Code D04 sind ebenfalls weitere, der AK verwandte Krankheitsbilder (u.a. Carcinoma in situ und Morbus Bowen) aufgeführt; die Aktinische Praekanzerosen, ein Synonym der AK, besitzt den ICD-10 Code D04.9. Häufigkeitsangaben zu AK, die auf ICD-10 Codierungen basieren, beziehen sich in der Regel auf die beiden übergeordneten Codes L57 und D04.

Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der AK, auch aktinische Präkanzerosen bzw. solare Keratosen genannt, sind raue, schuppige, meist erhabene tastbare Hautareale, die hautfarben oder gerötet bis bräunlich gefärbt sind. Von AK betroffene Hautareale werden als „Läsionen“ bezeichnet. Die AK Läsionen können sich in verschiedenen Ausprägungen, von flachen, nicht tastbaren Flecken bis hin zu großen, rauhen und leicht schuppigen, oder sogar stärker schuppigen (hyperkeratotischen), dicken Plaques darstellen (Cohen 2010). AK Läsionen treten besonders häufig an Hautstellen auf, die dem Sonnenlicht ausgesetzt sind, wie beispielsweise Kopfhaut, Gesicht, Hals, Schulter oder Handrücken (Bernard 2008; Cohen 2010), und sind meist wenige mm bis 1 cm durchmessend, selten beträgt der Durchmesser mehr als 1 cm (Feller 2009). Die umliegende Haut beinhaltet meist Hinweise auf einen chronischen Lichtschaden, wie Dilatation der kleinen Gefäße (Teleangiektasien), solare Elastose, und gelbliche Verfärbung (Rossi 2007). Mit der Zeit können mehrere AK Läsionen (z.T. subklinische Läsionen) zu einem größeren erkrankten Hautareal konfluieren, man spricht dann von einer Feldkanzerisierung. Es ist oft schwierig, die exakte Begrenzung einer AK Läsion zu definieren, da fließende Übergänge zur umliegenden, zumeist lichtgeschädigten

Haut bestehen (Schwartz 2008). Epidemiologische Studien in Frankreich, Italien und Deutschland berichten, dass die durchschnittliche Anzahl der AK Läsionen pro Patient zwischen einer (Bernard 2008) und mehr als zehn liegt (Naldi 2006; Kaufmann 2008). Viele AK Läsionen sind asymptomatisch, andere können Juckreiz (Pruritus), Brennen, oder eine verstärkte Empfindlichkeit der Haut verursachen (Goldberg 2010). Weniger häufig sind Läsionen schmerzhaft (Feller 2009) oder bluten bei Traumatisierung (Holmes 2007).

Des Weiteren sind häufig subklinische AK Läsionen vorhanden. Sie haben dieselben histopathologischen Merkmale wie die klinisch sichtbaren AK Läsionen (Berman 2012b).

AK können in verschiedenen klinischen Erscheinungsformen vorliegen, die zumeist durch Blickdiagnose und Tastbefund voneinander abgrenzbar sind (Schwartz 2008; Butani 2005):

Häufige Erscheinungsformen:

- Erythematöser Typ, vorwiegend gekennzeichnet durch eine Rötung der Haut, oft nicht tastbar.
- Keratotischer Typ, tastbare Knötchen oder Plaques, meist hyperkeratotisch schuppig.
- Pigmentierter Typ, gekennzeichnet durch eine bräunliche Färbung.
- Lichen planus Typ, hautfarbene bis gerötete Papeln oder Plaques, häufig an den oberen Extremitäten oder am Oberkörper lokalisiert (Peris 2007).

Seltene Erscheinungsformen:

- Proliferative AK erscheinen als gerötete Flecken oder Plaques mit schlecht definierten Grenzen und mehr als 1 cm Durchmesser; Morbus Bowen und das Spinozelluläre Karzinom (SCC) sollten hier in der klinischen Differentialdiagnose berücksichtigt werden (Peris 2007).
- Hypertrophe AK sind durch einen Horn-ähnlichen Auswuchs der Haut (Cornu cutaneum) gekennzeichnet, und kommen durch übermäßige Hyperkeratose zustande (Peris 2007). Entfernt man das Kutane Horn, kann sich darunter ein SCC verbergen (Yu 1991).

Klassifikationssysteme

Es existieren verschiedene Klassifikationssysteme, um AK anhand ihrer Schweregrade zu kategorisieren und einen Leitfaden für die Diagnose und Behandlung zu erstellen. Die meisten Klassifikationssysteme basieren auf dem histopathologischen Befund mit oder ohne Kombination des klinischen Erscheinungsbildes der Läsionen. Diese Art der Klassifizierung erfordert eine Gewebeentnahme und ist daher nicht so leicht im klinischen Alltag einsetzbar. Sie bietet jedoch den Vorteil, dass durch die histopathologische Aufarbeitung ein eventueller Übergang der AK Läsionen in invasive SCCs frühzeitig erkannt wird, und dies in die therapeutischen Überlegungen Eingang finden kann. So können AK Läsionen beispielsweise anhand des Grades der intra-epidermalen Beteiligung atypischer Keratinozyten (d.h. Keratinozyten mit Zell-Atypien) in 3 Schweregrade unterteilt werden (Quatresooz 2008). Eine andere Klassifikation wurde von Cockerell und Wharton (2005) und Yantsos et al. (1999) vorgeschlagen (Cockerell 2005; Yantsos 1999). Das Cockerell-Modell beschreibt – analog zu den Präkanzerosen der Zervix – drei Grade der von den Keratinozyten ausgehenden intra-epidermalen Neoplasien (KIN I, KIN II, KIN III), basierend auf dem Grad und der Anzahl der Zell-Atypien der Keratinozyten (Cockerell 2005). Ein weiteres Klassifikationssystem (Röwert-Huber 2007) teilt die AK nach histopathologischen Kriterien in Kombination mit klinischen Kriterien folgendermaßen ein: AK I = Klinik: geröteter Fleck mit rauer Oberfläche, Histologie: vereinzelte atypische Keratinozyten in der unteren Epidermis; AK II = Klinik: tastbare rötlich-braune Läsion mit hyperkeratotischer Oberfläche, Histologie: atypische Keratinozyten und Mitosen in unterer Epidermis; AK III = Klinik: rötliche bis rötlich-braune Papel oder Plaque mit hyperkeratotischer Oberfläche, Histologie: atypische Keratinozyten und Mitosen in gesamter Epidermis. Die einzige, im aktuellen klinischen Alltag verwendete Klassifikation ohne Bezug auf den histopathologischen Befund der AK Läsionen ist die Einteilung nach Olsen et al. (Olsen 1991). Diese teilt den Schweregrad einer AK in Grad I = schwach (hautfarbene Flecken ohne Anzeichen von Hyperkeratose und Erythem, gering tastbar, Läsionen besser tastbar als sichtbar; Grad II = moderat (hautfarbene bis rötliche Papeln oder Plaques mit hyperkeratotischer Oberfläche, leicht bis mäßig erhaben, deutlich sicht- und tastbar); und Grad III = schwer (stark erhabene Papeln oder Plaques, klinisch eindeutige AK) ein. Trotz des Vorteils der Einfachheit hat die Olsen-Klassifikation aufgrund der fehlenden histopathologischen Untersuchung den Nachteil, dass bei schwereren Graden von AK ein möglicherweise bereits stattgefundenen Übergang in ein SCC übersehen werden kann. Daher sind auch lediglich diejenigen AK der Olsen-Grade I und II mit topischen Therapeutika behandelbar. Bei AK eines Olsen-Grades III (hyperkeratotische bzw. hypertrophe AK) ist aus therapeutischer Sicht größere Vorsicht geboten; bei dieser Erkrankungsschwere sollten andere therapeutische Maßnahmen in Betracht gezogen werden (Breuninger 2005).

Auftreten von hyperkeratotischen und hypertrophen AK

In einer Phase IIIb Studie in Deutschland zur Wirksamkeit von 5 % Imiquimod, das zur Behandlung von nicht-HK/HT AK zugelassen ist, lag der Anteil an Patienten mit mindestens einer hyperkeratotischen oder hypertrophen Läsion bei 63 %. Dementsprechend liegt der

Anteil an Patienten ohne hyperkeratotische und hypertrophe AK bei 37 % (Stockfleth 2009). Einschränkend muss hier angemerkt werden, dass die Klassifizierung eines Patienten in die Kategorie „hyperkeratotische, hypertrophe AK“ und „nicht-HK/HT AK“ oftmals nicht möglich und sinnvoll ist, da der Patient mehrere Läsionen in unterschiedlichen Stadien haben kann (Wheeland 2005). Da die Therapieempfehlung für hyperkeratotische, hypertrophe AK zu destruierenden Verfahren tendiert (Jorizzo 2004), kann es durchaus indiziert sein, die hyperkeratotischen, hypertrophen AK Läsionen operativ oder anderweitig destruierend zu entfernen, und parallel dazu die anderen, nicht-HK/HT AK Läsionen mit einem topischen Medikament zu behandeln. Daher kann ein Patient mit einer oder mehreren hyperkeratotischen und/oder hypertrophen AK Läsionen trotzdem für eine Behandlung mit Ingenolmebutat Gel in Betracht kommen. Dies ist gerade in Bezug auf eine Feldkanzerisierung wichtig, die häufig im Bereich von AK Läsionen vorliegt. Wird eine hyperkeratotische, hypertrophe AK Läsion nur mittels eines destruierenden Verfahrens entfernt und bleibt der Bereich um die Läsion unbehandelt, könnte dies zum verstärkten Neuauftreten von AK im behandelten Areal führen. Aus diesem Grund werden sequentielle Therapieregimes, bestehend aus physikalischen und topisch pharmakologischen Verfahren, aktuell in klinischen Studien untersucht (clinicaltrials.gov 2012).

In einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (CT-1101-03) wurden die eingeschlossenen Patienten nach dem Schweregrad ihrer AK bei Studieneintritt unterteilt. Hierbei wurden 39 Patienten als „leicht betroffen“, 66 Patienten als „mittelgradig betroffen“ und 13 Patienten als „schwer betroffen“ eingestuft (leicht: deutlich sichtbare AK Läsionen mit geringer Hyperkeratose, die erhaben sein können, Evaluierung der Läsionen erfolgt durch Abtasten; mittelgradig: viele sichtbare, kleine AK Läsionen die deutlich tastbar sind, überwiegend AK Läsionen mit geringer Hyperkeratose, wenige AK Läsionen mit starker Hyperkeratose; schwer: viele stark erhabene, hypertrophe und/oder hyperkeratotische AK Läsionen, klinisch deutlich sichtbar und tastbar, mit klar abgrenzbaren Rändern) (Center for Drug Evaluation and Research 1999a). In einer weiteren Studie (CT-1101-04) zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) erfolgte dieselbe Unterteilung. Hierbei wurden 109 Patienten als „leicht“, 80 Patienten als „mittelgradig“ und 6 Patienten als „schwer“ betroffen eingestuft (Center for Drug Evaluation and Research 1999a). In einer dritten Studie (CT-1101-07) war die Patientenverteilung 68 „leicht“, 38 „mittel“ und 5 „schwer“ betroffen (Center for Drug Evaluation and Research 1999a; Center for Drug Evaluation and Research 1999b).

Geht man anhand dieser Unterteilung davon aus, dass hypertrophe und/oder hyperkeratotische AK zu der Kategorie „schwer betroffen“ zählen, so liegt der Anteil an nicht-HK/HT AK Patienten in diesen Studien bei 89 %, 97 % und 95 %.

Verteilungsmuster von AK Läsionen

Ergebnisse einer deutschen Fall-Kontroll-Studie mit Männern und Frauen aus allen gesellschaftlichen Schichten im Alter von 40 Jahren oder älter (5 dermatologische Praxen in

Westfalen und Niedersachsen sowie die Universität Münster; August 2005 bis April 2006) zeigen, dass 76,5 % der betrachteten AK Patienten Läsionen ausschließlich am Kopf oder im Gesicht, 15,1 % der Patienten am Kopf und weiteren Körperteilen (Hals und/oder Stamm, obere und untere Extremitäten) und 8,4 % ausschließlich an anderen Körperteilen hatten (siehe Tabelle 3-2). Die Zahlen stammen von Hensen (2009) unter Ausschluss der Patienten, für die keine Lokalisation angegeben war (Hensen 2009). Insgesamt wurden 331 Fälle und 383 Kontrollpersonen in die Analyse eingeschlossen.

Tabelle 3-2: Verteilung von AK Läsionen anhand der Lokalisation

Anatomische Lokalisation					
Gesicht/ Kopf	obere Extremitäten	Stamm/ Nacken	untere Extremitäten	Anzahl (n)	%
+	-	-	-	238	76,53 %
+	+	-	-	18	5,79 %
+	-	+	-	11	3,54 %
+	-	-	+	6	1,93 %
+	+	+	-	6	1,93 %
+	+	-	+	2	0,64 %
+	+	+	+	4	1,29 %
-	+	-	-	10	3,22 %
-	-	+	-	3	0,96 %
-	-	-	+	5	1,61 %
-	+	-	+	6	1,93 %
-	+	+	+	2	0,64 %
Summe				311	100,0 %

Quelle: (Hensen 2009)

Eine von LEO Pharma in Auftrag gegebene Auswertung zu AK Histologiedaten aus einer histopathologischen Datenbank eines großen, bundesweit tätigen dermatohistopathologischen Einsendelabors in Hamburg mit 10.000 histologisch gesicherten Datenergab in der ersten Vorauswertung von 1.146 Befunden eine Verteilung der AK Läsionen von 12,9 % an Stamm und Extremitäten sowie 86,1 % an Kopf und Hals. Von den an Kopf und Hals entnommenen Proben stammten 2,0 % (n = 23) vom Auge, 4,8 % (n = 56) vom Ohr (nur äußere Ohrmuschel), 1,7 % (n = 20) vom Mund und 0,7 % (n = 8) vom Hals (Kornek 2012a). Bei 1,0 % fehlte eine Angabe zur Lokalisation (Kornek 2012a). Das mediane Alter der männlichen Patienten lag bei 70,6 ($\pm 9,3$) Jahren (n = 596), und das der weiblichen Patienten bei 70,6 ($\pm 10,9$) Jahren (n = 550). Eine Verzerrung in Richtung schwerer betroffener Patienten oder Risikopatienten ist möglich, dadurch resultiert eine potentielle Einschränkung der Repräsentativität dieser Daten.

Eine in Frankreich durchgeführte Querschnittstudie mit einer Stichprobe von Dermatologen in einem Erhebungszeitraum von Januar bis Juni 2004 ergab die in Tabelle 3-3 dargestellte Lokalisationsverteilung von AK Läsionen. Insgesamt fanden innerhalb von vier Wochen Erhebungszeit insgesamt 78.300 Arztbesuche statt. Die Gesamtzahl der Patienten mit der Diagnose AK lag bei 3.688 Personen (Bernard 2008).

Tabelle 3-3: Verteilung von AK Läsionen nach Lokalisationen - Querschnittstudie in Frankreich

Lokalisation	n	%
Kopf/Hals	3.338	70,0
Stamm	364	7,6
Extremitäten	431	9,0
Hände	641	13,4

Quelle: (Bernard 2008)

Risikofaktoren

Charakteristischerweise treten AK vor allem bei Menschen mit hellerer Haut ab dem mittleren oder höheren Lebensalter an den Stellen auf, die besonders häufig dem Sonnenlicht ungeschützt ausgesetzt waren, den sogenannten Sonnenterassen, so z. B. auf der Kopfhaut, im Gesicht oder an den Handrücken.

In einer Übersichtsarbeit zu AK werden die AK als eine Krankheit mit vielfältigen Risikofaktoren beschrieben, die sowohl individuell intrinsisch als auch umweltbedingt sein können (Goldberg 2010). Die individuell bedingten Faktoren sind u.a. steigendes Alter, helle Hautfarbe, Sommersprossen und seltene genetische Erkrankungen (Albinismus, Xeroderma pigmentosum) (Goldberg 2010). Umweltbedingte Risikofaktoren schließen die längerfristige Exposition einer Sonnen- bzw. ultravioletten (UV) Bestrahlung, sowie berufliche Außentätigkeit oder Freizeitaktivitäten in der Sonne ein (Goldberg 2010). Die Entwicklung von AK steht hierbei vor allem in starkem Zusammenhang mit der kumulativen Sonnen-(UV-) exposition. Somit zählen zur Risikogruppe vor allem ältere Menschen, aufgrund beruflicher Außentätigkeit hauptsächlich Männer, die in den ersten Lebensdekaden gehäuft dem Sonnenlicht ausgesetzt waren (Schwartz 2008), während in Bezug auf freizeitbedingte Exposition diese geschlechtliche Unterscheidung weniger ausgeprägt ist (Rossi 2007). Verdachtsanzeigen auf durch berufliche UV-Strahlung verursachte Krebserkrankungen haben in den letzten Jahren sehr stark zugenommen. In Deutschland sind in den letzten Jahren einige Hautkrebs Fälle als quasi Berufserkrankung nach § 9 Abs. 2 SGB VII anerkannt worden (Diepgen 2012). Diese sogenannte Ausweichklausel ermöglicht es, andere Erkrankungen nach sorgfältiger Einzelfallprüfung als „quasi Berufskrankheit“ anzuerkennen. Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales berät zurzeit darüber, aktinische Keratosen in eine neue mögliche Berufskrankheiten-Empfehlung aufzunehmen. In der derzeitigen Entwurfsfassung sind AK als Berufskrankheit anerkannt (Schwichtenberg 2012).

Ist die Haut chronischer Sonneneinstrahlung ausgesetzt, können durch UV-Strahlung induzierte Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Modifikationen und Veränderungen in der Struktur der Haut zur Entwicklung von AK und Hautkrebs beitragen. Verursacht wird die Entstehung der AK vermutlich durch eine Kombination dieser kumulativen UV-Exposition und der individuellen Empfindlichkeit (Rossi 2007).

Zur Klassifizierung des Hauttyps und somit der Einstufung der Empfindlichkeit gegenüber UV-Strahlung dient die Fitzpatrick-Skala (Fitzpatrick 1988). Diese Skala wurde im Jahr 1975 entwickelt. Sie stuft die individuelle Toleranz der Haut gegenüber Sonnenlicht anhand der Färbung von Haut und Haaren, der Bräunungsfähigkeit und der Anfälligkeit für Sonnenbrand ein:

Hauttyp I: sehr helle Haut, immer Sonnenbrand, keine Bräunung

Hauttyp II: helle Haut, häufig Sonnenbrand, langsame geringe Bräunung

Hauttyp III: mittlere Hautfarbe, manchmal Sonnenbrand, durchschnittliche Bräunung

Hauttyp IV: dunklere Haut, selten Sonnenbrand, schnelle und stärkere Bräunung

Hauttyp V: dunkle Haut, kaum Sonnenbrand, schnelle starke Bräunung

Hauttyp VI: dunkelbraune bis schwarze Haut, niemals Sonnenbrand

Die Prävalenz von AK ist nach Schäfer et al. (2012) unabhängig vom Alter bei Personen mit Hauttyp I nahezu doppelt so hoch wie bei Personen mit weniger sonnenbrandempfindlichen Hauttypen (Schäfer 2012). Und auch umgekehrt haben bereits Personen mit den Hauttypen III oder IV ein deutlich niedrigeres Risiko AK zu entwickeln. Sonnenbrände in der Kindheit und die klinische Diagnose von *Lentiginos solares* erhöhen ebenfalls das Risiko für AK (Schäfer 2012).

Als ein weiterer Risikofaktor werden die Verwendung künstlicher Bräunungsgeräte, in bestimmten Fällen sogar die anerkannte medizinische Phototherapie (Behandlung von Hautkrankheiten durch den Einsatz spezialisierter UV-Quellen) genannt, die dichte, konfluierende Areale von AK Läsionen hervorrufen können (Feldkanzerisierung) (Butani 2005). In Anbetracht der Abhängigkeit der Entwicklung einer AK von der UV-Strahlung stellen geographische Faktoren wie Höhenlage und Breitengrad zusätzliche Risikofaktoren dar (Schwartz 2008). In einer Studie aus dem Jahr 1999 wurden die durch UV-Strahlung induzierten Hautveränderungen bei 283 männlichen Bergführern in Deutschland, Österreich und der Schweiz im Alter zwischen 21 und 93 Jahren untersucht. Die Studienteilnehmer wurden mit 309 alters-gemachten männlichen Kontrollpersonen aus Deutschland und der Schweiz verglichen. Die Prävalenz einer AK war bei Bergführern im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (25,4 % vs. 7,4 %, $p < 0,0001$) (Lichte 2010). Bezüglich der Korrelation einer verstärkten UV-Belastung durch Schädigung der Ozonschicht und Hautkrebserkrankungen wird nach aktuellen Hochrechnungen trotz sich verringernder „Ozonloch-Problematik“ zunächst ein weiterer Anstieg der Erkrankungsrate erwartet, der in der Mitte des 21sten Jahrhunderts einen Inzidenzgipfel erreichen könnte (van Dijk 2012).

Neben wiederholter UV-Exposition, bei der die UV-B-Strahlung die schädlichsten Folgen hat, wurde auch Röntgenstrahlung als mögliche Ursache für AK beschrieben (Rossi 2007). In einer deutschen, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie wurde das Vorliegen von Hauttumoren in der Anamnese (Krankheitsvorgeschichte) als einer der bedeutsamsten Risikofaktoren für die Vorhersage des AK Risikos identifiziert (Hensen 2009). Genetische Faktoren wie beispielsweise ein heller Hauttyp (Hensen 2009) oder die Bräunungsfähigkeit (Frost 1998) sowie eine Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) oder eine Immunschwäche sind als Risikofaktoren identifiziert worden (Butani 2005; Goldberg 2010; Røwert-Huber 2007).

Eine besondere Risikogruppe stellen organtransplantierte Patienten dar, die aufgrund der iatrogen herbeigeführten Immunsuppression ein etwa 250-fach erhöhtes Risiko haben, AK zu entwickeln (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012). Generell ist das Risiko an AK zu erkranken bei Immunsuppression erhöht (Keller 2010).

Natürlicher Verlauf – Feldkanzerisierung und Progression zum invasiven SCC

AK können als einzelne Läsionen auftreten, meist aber beobachtet man multiple Läsionen, welche sich in einem gemeinsamen Hautareal befinden. In einer histologischen Untersuchung an mehr als 1.000 SCC wurden in fast 100 % der Fälle, die auf sonnengeschädigter Haut entstanden sind, in der Peripherie der SCC-Läsion histopathologische Veränderungen im Sinne von AK nachgewiesen; dieser Befund wurde als Feldkanzerisierung definiert (Guenther 1999). Diese Veränderungen sind im Anfangsstadium oftmals unauffällig oder subklinischer Natur, und die Größenausdehnung und Begrenzung des betroffenen Bereiches kann visuell oder durch klinische Untersuchung nicht eindeutig bestimmt werden (Stockfleth 2008). Lediglich invasive Methoden im Rahmen einer oder multipler Gewebeentnahmen (Biopsie) ermöglicht die Diagnostik, die Bestimmung der Größenausdehnung des Feldes und letztendlich auch die Abgrenzung zum SCC (Rossi 2007). Es konnte gezeigt werden, dass sich aus einzelnen Stammzellklonen innerhalb einer Feldkanzerisierung prä-tumoröse Areale entwickeln, die sich in der Folge zu Tumorzellen des nicht-melanozytären Hautkrebses umwandeln (Stockfleth 2008). Therapeutisch wird dem hohen Risiko der Entwicklung bösartiger Hauttumoren im Bereich einer Feldkanzerisierung heute Rechnung getragen, indem topische Therapiemaßnahmen eingesetzt werden, die das gesamte Feld und nicht nur einzelne Läsionen behandeln (Ulrich 2009); chirurgische und thermische Interventionen treten hierbei in den Hintergrund.

Man geht heute davon aus, dass es sich bei den AK zunächst um eine auf die Epidermis beschränkte maligne Hauterkrankung handelt, eine intraepidermale Proliferation atypischer Keratinozyten (Stockfleth 2006), die nur langsam fortschreitet, dann aber nach Jahren in ein invasives SCC übergehen kann (Feldman 2011; Peris 2007). Entsprechend den jüngsten experimentellen Befunden sind AK das erste Stadium des SCC und werden daher in der Nomenklatur auch als Carcinoma in situ (SCC in situ) bezeichnet (Salasche 2002; Stockfleth 2006). Dieser Sachverhalt ist weithin unter Experten aus Dermatologie und Dermatopathologie akzeptiert (Feldman 2011; Goldberg 2010; European Dermatology Forum 2010) und hat auch in die aktuelle Leitlinie der dermatologischen Fachgesellschaft Eingang gefunden (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012). In dieser Leitlinie wird angegeben, dass aus ca. 10 % aller AK im weiteren Verlauf ein invasives SCC entsteht.

Die Möglichkeit der Entwicklung eines invasiven SCC auf der Basis einer AK ist seit langem bekannt. Exakte Zahlen liegen hierzu aber nur in begrenztem Umfang vor. Es wird berichtet, dass bis 60-82 % aller SCC aus AK oder deren unmittelbarer Umgebung stammen (Cockerell 2003; Mittelbronn 1998). AK als mögliche Vorläufer eines SCC zeigen ein mittleres Entartungsrisiko von 10 %, die Zeit für diese Progression wird auf ca. 2 Jahre geschätzt (Fuchs 2007). Unter Immunsuppression kann dieses Risiko ansteigen (Berg 2002). Studien belegen einen Risikoanstieg bis auf 16 % (Glogau 2000; Stockfleth 2002b). Laut der deutschen Leitlinie ist der Übergang von AK zum SCC fließend (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012). Sie nimmt hier Bezug auf eine systematische Übersichtsarbeit, die zeigt, dass risikoreiche AK aufgrund der folgenden klinischen Parameter identifiziert werden können: Verhärtung (3 Studien), Blutung (3 Studien), Zunahme des

Durchmessers (3 Studien), Rötung (2 Studien) und Ulzeration (2 Studien). Zusätzlich werden folgende Nebenparameter genannt: Schmerzen, Palpationsbefund, Hyperkeratose, Juckreiz und Pigmentierung (Quaedvlieg 2006).

Es wird davon ausgegangen, dass die häufig vorhandenen, nicht sichtbaren AK Läsionen, in ihrer Anzahl ein 10-faches der sichtbaren AK Läsionen sind. Dies kann im Verlauf zu einem Neuauftreten weiterer sichtbarer AK Läsionen führen (Edwards 2000).

In einer Arbeit zur Fragestellung einer Spontanremission von AK Läsionen von Marks et al. (1986) zeigte sich, dass bei 25,9 % (n = 1.873 Läsionen) der AK Läsionen nach 12 Monaten eine Spontanremission auftrat (Marks 1986). Jedoch konnten sie auch einen 21,8 %-igen Anstieg der Anzahl der AK Läsionen nach 12 Monaten feststellen, der sich auf neuauftretene AK Läsionen zurückführen ließ.

Diese Erkenntnisse bedingen die Indikationsstellung für eine Behandlung von AK. Die aktuell vorliegenden Leitlinien empfehlen daher bei Vorliegen von AK übereinstimmend eine therapeutische Intervention zur Vermeidung der Entstehung invasiver SCC (European Dermatology Forum 2010; Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012).

Wie wird die Diagnose gestellt?

Laut Informationen der S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft können die AK in der Regel anhand ihres typischen klinischen Erscheinungsbildes diagnostiziert werden (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012). Wegen des besonders im Anfangsstadium oft relativ diskreten Befundes ist jedoch eine breite Differenzialdiagnostik zu bedenken. Wichtige Differenzialdiagnosen sind nach Häufigkeit in Tabelle 3-4 gelistet.

Tabelle 3-4: Differenzialdiagnosen der AK (nach Häufigkeit absteigend sortiert)

Benigne Neubildungen / Effloreszenzen	Maligne Tumoren
Verruca seborrhoica, pigmentiert/nicht pigmentiert	Plattenepithelkarzinom
Lentigo solaris	Morbus Bowen/Bowen-Karzinom
Aktinische Porokeratose	Superfizielles Basalzellkarzinom
Verruca vulgaris	Lentigo maligna
Tinea	Keratoakanthom
Ekzem	Extramammärer M. Paget
Psoriasis vulgaris	
Lupus erythematoses subakut-kutan/chronisch-diskoid	

Quelle: (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012)

Die Diagnose der AK ist nur basierend auf der Untersuchung der Haut nicht immer zuverlässig zu stellen, da Läsionen sowohl klinisch sichtbar als auch nicht sichtbar, tastbar und nicht tastbar sein können. In 74 % bis 94 % der Fälle werden jedoch AK klinisch richtig diagnostiziert (Feller 2009). Im Zweifelsfall ist eine histopathologische Abgrenzung mittels bioptischer Gewebeentnahme notwendig (diagnostischer Goldstandard).

Zur Abgrenzung einer AK gegenüber beispielsweise der Verruca seborrhoica, dem Basalzellkarzinom und melanozytären Tumoren wird die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) als eine diagnostische Methode genannt (Peris 2007; Zalaudek 2010). In Zweifelsfällen sollte diese eingesetzt werden. Laut der S1 Leitlinie wurden auch andere Techniken wie die nicht-invasive konfokale In-Vivo-Lasermikroskopie (in vivo reflectance confocal microscopy, RCM) in verschiedenen klinischen Serienuntersuchungen angewandt (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012). Für die Diagnostik von AK mittels RCM zeigte sich – verglichen mit dem Goldstandard der Histopathologie – eine Sensitivitätsrate von 97,7 %. Andere neue Techniken wie Hochfrequenz-Ultraschall und optische Kohärenztomographie (OCT) zeigen in der Identifikation von AK gute erste Ergebnisse (Korde 2007; Mogensen 2007).

Welche Therapieoptionen gibt es?

Laut S1-Leitlinie stehen zur Behandlung der AK verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012). In der Behandlung von AK unterscheidet man zwischen den läsionsgerichteten und den feldgerichteten Verfahren. Läsionsgerichtete Therapien zielen auf die Behandlung einzelner klinisch sichtbarer und tastbarer Läsionen ab. Feldgerichtete Therapien haben das Ziel, die Feldkanzerisierung zu beseitigen, und wirken sowohl auf klinisch sichtbare und tastbare AK Läsionen, als auch auf nicht sichtbare und nicht tastbare Läsionen (Stockfleth 2008). Neben operativen bzw. ablativen (destruierenden) Verfahren spielen vor allem die pharmakologischen Therapieanwendungen eine wichtige Rolle. Folgende Faktoren werden als wichtige Marker zur Therapieentscheidung genannt: Bestandsdauer und Verlauf der Erkrankung, Lokalisation und Ausdehnung der Läsion, Alter, Komorbidität, Hautkrebsanamnese, Leidensdruck und Compliance des Betroffenen, sowie bestehende Risikofaktoren (v.a. Immunsuppression) (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012).

Operative Verfahren werden vorwiegend dann eingesetzt, wenn eine histopathologische Beurteilung der betroffenen Läsion angestrebt wird. Eine operative Therapie ist nur bei einzelnen AK Läsionen sinnvoll, eine chirurgische Sanierung eines größeren betroffenen Areals ist nicht sinnvoll und wird in der Regel nicht durchgeführt.

Die Kryotherapie ist ein Spray- bzw. Kontaktverfahren zur destruierenden Behandlung der AK. Hierbei wird flüssiger Stickstoff als Kälteflüssigkeit (-195°C) auf die Hautstellen appliziert.

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) werden selektiv epidermal und subepidermal gelegene Hauttumorzellen abgetötet. Eine photosensible Substanz reichert sich aufgrund des erhöhten Metabolismus in den Tumorzellen an, bevor durch die Anwendung von hochenergetischem Licht reaktive Sauerstoffspezies entstehen, welche zelltoxisch wirken (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012).

Zu den pharmakologischen Therapieverfahren zählen unterschiedliche topisch anwendbare Präparate mit den Wirkstoffen 5-FU, Diclofenac und Imiquimod. Folgende Angaben wurden der S1-Leitlinie entnommen: „Das Pyrimidinanalogon 5-FU ist als Salbe verfügbar und hemmt als Antimetabolit die Synthese der DNA bzw. Ribonukleinsäure (RNA). Imiquimod bewirkt nach Rezeptorbindung eine Induktion von Zytokinen (u.a. Tumornekrosefaktor alpha), was eine gesteigerte zelluläre Immunität zur Folge hat. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum. Neben der Cyclooxygenase 1 und 2 wird auch der Peroxisome Proliferator-Activated-Receptor-Gamma (PPAR-gamma) aktiviert, wodurch eine weitere Proliferation der Tumorzellen gehemmt wird. Als weiteres Verfahren sind die topischen Retinoide zu nennen. Retinaldehyd bewirkt als natürlicher Abkömmling des Vitamin A einen antioxidativen Effekt und somit die Zerstörung der entarteten Zellen“ (zitiert nach Stockfleth 2012). In der deutschen Leitlinie werden unter der Kategorie „topische Retinoide“ die Tretinoincreme und Arotinoidmethylsulphon-Creme, Adapalene Gel (0,1 und

0,3 %) sowie Isotretinoincreme genannt, die in Studien zur Behandlung der AK auf ihre Wirksamkeit untersucht wurden (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012). Als „systemische Retinoide“ werden Acitretin und Etretinat genannt. Systemische Retinoide sind laut deutscher Leitlinie zur „sekundären Prävention von AK bei organtransplantierten Patienten“ geeignet Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011 #163}(Stockfleth 2012). Eine Recherche in den Fachinformationen ergab, dass die Retinoide nur bei Akne und Psoriasis in Deutschland zugelassen sind (Pierre Fabre Dermo-Kosmetik 2011; Pierre Fabre Dermo-Kosmetik 2007; Dermapharm 2011a; Dermapharm 2011b; Roche 2008; Dr. Wolff 2011; Almirall Hermal 2010; Galderma 2007; Galderma 2008; Stiefel 2010; Stiefel 2011).

Mit Ausnahme der Retinoide haben die in der Leitlinie unter „andere Behandlungsverfahren“ gelisteten Therapieoptionen, wie beispielsweise chemisches Peeling oder Radiotherapie einen Empfehlungsgrad weniger als B (Stockfleth 2012).

Was ist das Behandlungsziel?

Da die AK ein Carcinoma *in situ* darstellen und sich aus ca. 10 % der AK invasive SCC entwickeln, wird von der dermatologischen Fachgesellschaft eine Behandlung der AK empfohlen (Leitlinien-Empfehlung) (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012). Das Ziel der Therapie, die Vermeidung der Progression durch eine frühzeitige und möglichst vollständige Elimination sowohl klinischer auch als subklinischer Läsionen, beinhaltet demnach auch einen präventiven Aspekt. Die feldgerichtete Therapie ist hierbei der läsionsgerichteten Therapie insofern überlegen, als durch sie das gesamte AK Areal behandelt wird, wodurch auch subklinische Läsionen mit erfasst und behandelt werden (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012). Dies ist insbesondere bedeutsam für die Behandlung der Feldkanzerisierung, indem sowohl die klinisch sichtbaren als auch nicht sichtbaren Läsionen sowie tastbare und nicht tastbare Läsionen behandelt werden (Stockfleth 2008).

Wie legt man die Therapie fest?

Wie bereits in Abschnitt 3 dargestellt, wird in der aktuellen deutschen S1-Leitlinie (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012) darauf hingewiesen, dass der Behandler aus den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für den Patienten individuell auswählt, wobei insbesondere folgende Faktoren für die Entscheidung eine Rolle spielen:

- Lokalisation und Ausdehnung der AK (Größe und Zahl der Läsionen)
- Bestandsdauer und Verlauf der Erkrankung
- Alter und Komorbiditäten des Patienten

- Leidensdruck und Compliance des Patienten
- Hautkrebsanamnese (vorangegangene Hautkrebserkrankungen in der Krankengeschichte)
- weitere Risikofaktoren (insbesondere Immunsuppression)

Wie wird bei Therapieversagern vorgegangen?

Nach Stockfleth et al. (2008) sollte bei wiederkehrenden AK nach erfolgter pharmakologischer Therapie eine Exzision oder Abrasion (destruierende Verfahren) in Betracht gezogen werden. Dermabrasion oder chemische Peelings können angewendet werden, wenn ausgedehnte Läsionen vorliegen oder andere Behandlungsmethoden keine Wirkung zeigen (Stockfleth 2008). De Berker et al. (2007) empfehlen zwei bis drei medikamentöse Behandlungszyklen bevor eine operative Therapie durchgeführt wird (de Berker 2007). Laut Expertenmeinung (telefonische Auskunft von zwei Dermatologen im Juni 2012) wird in der Regel bei nicht vollständiger Abheilung einer AK innerhalb eines Behandlungszyklus einer medikamentösen Therapie maximal ein weiterer Zyklus mit derselben Medikation angeschlossen. Sollte dies weiterhin nicht zur vollständigen Abheilung einer AK führen, wird auf ein anderes Therapeutikum umgestellt.

Charakterisierung der Zielpopulation

Ingenolmebutat Gel ist zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen AK (nicht-HK/HT AK) bei Erwachsenen indiziert. Hierbei werden zwei unterschiedliche Dosierungen für die Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut bzw. Stamm und Extremitäten angewendet. Zielpopulation für die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel sind demgemäß Erwachsene mit nicht-HK/HT AK zum einen für die Lokalisation Gesicht und Kopfhaut zum anderen für die Lokalisation Stamm und Extremitäten.

Der Anteil der Patienten mit nicht-HK/HT AK liegt, wie bereits ausführlich dargestellt, in einem Bereich von 89-95 % (Center for Drug Evaluation and Research 1999a; Center for Drug Evaluation and Research 1999b). Obwohl die Therapieempfehlung für hyperkeratotische, hypertrophe AK Läsionen zu destruierenden Verfahren tendiert (Jorizzo 2004), kann es durchaus indiziert sein, die hyperkeratotischen, hypertrophen AK Läsionen operativ zu entfernen und parallel die anderen Läsionen mit einem topischen Medikament zu behandeln. Daher kann ein Patient mit einer oder mehreren hyperkeratotischen, hypertrophen AK Läsionen trotzdem für Ingenolmebutat Gel in Frage kommen.

Eine Fall-Kontroll-Studie mit Männern und Frauen aus allen gesellschaftlichen Schichten im Alter von 40 Jahren oder älter in Deutschland ergab, dass 76,5 % der betrachteten AK Patienten Läsionen ausschließlich am Kopf oder im Gesicht, 15,1 % der Patienten am

Kopf und weiteren Körperteilen (Hals und/oder Stamm, obere und untere Extremitäten), und 8,4 % ausschließlich an anderen Körperteilen hatten (Hensen 2009).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Allgemein bestehender therapeutischer Bedarf in der Behandlung der AK

Die Prävalenz der AK hat weltweit in den letzten Jahrzehnten zugenommen, besonders in Regionen mit hoher UV-Strahlenbelastung (Frost 2000; Stockfleth 2010). Ein weiterhin zunehmender Anstieg der AK Fälle wird unter Berücksichtigung von Lebensstilveränderungen (z.B. sich bräunen) und einer höheren Lebenserwartung auch für die zukünftige Entwicklung angenommen (European Dermatology Forum 2010; Quatresooz 2008; Rossi 2007). Durch die zunehmende Zahl der AK Fälle ist von einer steigenden gesellschaftlichen Krankheitslast und einem allgemein steigenden therapeutischen Bedarf auszugehen (Neidecker 2009).

Verschiedene Faktoren müssen bei der Einschätzung des therapeutischen Bedarfs für AK beachtet werden: Lebensqualität, Prävention von invasivem SCC und Kosten.

Lebensqualität: Patienten mit AK Läsionen sind in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (Lee 2011; Weinstock 2009). In der VATTC (VA Topical Tretinoin Chemoprevention) Studie, einer Studie zur Untersuchung der Lebensqualität und der Patientencharakteristiken von Patienten mit AK, fand sich zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sowie auch an den Follow-up Zeitpunkten ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der AK Läsionen und der Lebensqualität (Lee 2011; Weinstock 2009). Mehr AK Läsionen waren hierbei mit einer höheren Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden. Die Beeinträchtigung zeigte sich auf den Skalen „Emotions“, „Functioning“, und „Symptoms“. In einer Studie zur Behandlung von AK mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) und ihren Auswirkungen auf die Lebensqualität konnte gezeigt werden, dass es unabhängig von der Behandlungsdauer (3 versus 6 Monate) zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität bei den behandelten Patienten kam (Pflugfelder 2012).

Prävention von invasivem SCC: Zur Prävention von Hautkrebserkrankungen, die invasiv und/oder metastatisch werden können, ist die Behandlung der AK von großer Bedeutung (Ko 2010). Es ist nicht möglich vorherzusagen, ob oder ob nicht eine AK Läsion in ein SCC fortschreiten wird, deshalb sollte die Behandlung baldmöglichst nach Diagnosestellung der AK erfolgen (Quatresooz 2008; Marks 1988; Anwar 2004; Salasche 2000; Berman 2006). Foote et al. ermittelten, dass unter 918 Erwachsenen mit zehn oder mehr klinisch relevanten AK Läsionen 129 (14 %) innerhalb von fünf Jahren ein invasives SCC entwickelten. Diese

Befunde unterstreichen auch die Bedeutung der frühen und sachgerechten Flächentherapie einer Feldkanzerisierung (Foote 2001). Auch von der dermatologischen Fachgesellschaft wird in der aktuellen S1-Leitlinie die Behandlung von AK zur Prävention der Entstehung eines invasiven SCC empfohlen (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012).

Kosten: Die Kosten der klinischen Versorgung von AK sind in den westlichen Ländern erheblich, wie eine Meta-Analyse von Higashi zeigt (Higashi 2004). Eine systematische Literaturrecherche zu den Krankheitskosten ergab, dass die direkten Behandlungskosten im Jahr 2004 bei 1,2 Milliarden US Dollar lagen, wovon allerdings rund 1 Milliarde US Dollar (92 %) allein auf die Arztkosten entfielen. Die direkten Kosten beinhalteten weiterhin 60 Millionen US Dollar (5 %) für Medikamente, 29,5 Millionen US Dollar (3 %) für Krankenhaus-Ambulanzen, 2,0 Millionen US Dollar (< 1 %) für Krankenhaus-Notaufnahmen und 0,9 Millionen US Dollar (< 1 %) für stationäre Behandlungen im Krankenhaus (Neidecker 2009). Die indirekten Kosten lagen bei ca. 295 Millionen US Dollar. Die indirekten Kosten beinhalteten 119 Millionen US Dollar (40 %) für Einkommenseinbußen der Patienten aufgrund verlorener Arbeitstage, 96 Millionen US Dollar (33 %) für Tage eingeschränkter Aktivität der Patienten, und 80 Millionen US Dollar (27 %) für verlorene Arbeitstage von Betreuungspersonen während der Behandlungsdauer. Weitere Kosten ergeben sich durch eine mögliche Progression zu invasiven Hautkrebserkrankungen, welche mit höheren Behandlungskosten und einer höheren Krankheitslast verbunden sind, wie Studien aus England und den USA zeigen (Housman 2003; Morris 2009). Morbiditäts- und Mortalitäts-bezogene Kosten eines SCC können zu einer höheren Krankheitslast führen, die durch eine rechtzeitige Behandlung der AK vermieden werden könnte (Cohen 2010; Neidecker 2009). Die Kosten, die mit der Behandlung eines SCC im Frühstadium verbunden sind, sind ungefähr 4 – 5 mal höher als die einer AK Behandlung (Marks 1991). In der systematischen Übersichtsarbeit von Neidecker wurden die Kostenverursacher bei der AK Behandlung in den USA zusammengestellt (Neidecker 2009). Hierzu zählten der Behandlungsmodus, das Vergütungssystem und die Behandlung einzelner oder multipler Läsionen. Als wichtigste Kostenverursacher wurden die Höhe der Prävalenz und das Risiko der Entwicklung eines invasiven Hautkrebses genannt. Auch wenn die Mortalitätsrate der AK im Vergleich zu anderen Erkrankungen gering ist, so kann aufgrund ihrer Häufigkeit der ökonomische Einfluss von AK für das Individuum, das Gesundheitssystem und die Gesellschaft substantiell sein (Williams 2006).

Die wahren Kosten und die Krankheitslast von AK werden zur Zeit wahrscheinlich noch unterschätzt, da in der Gesellschaft bisher nur ein geringes Krankheitsbewusstsein für AK und nicht-melanozytären Hautkrebs (SCC und Basalzellkarzinom, BCC) entwickelt ist. Hinzu kommt in vielen Ländern eine fehlende Etablierung und Strukturierung des Hautkrebs-Screenings und teilweise auch eine mangelnde diagnostische Erfahrung. Zu diesem Ergebnis kam eine Marktforschungsstudie mit Ärzten in den USA, Australien und der EU (Halpern 2004). Ergebnisse einer Telefonbefragung von 1.500 zufällig ausgewählten Personen zwischen 40 und 70 Jahren aus verschiedenen europäischen Ländern weisen in dieselbe Richtung (MacKie 2004).

Fazit:

AK beeinträchtigen die Lebensqualität. Wie in einer Studie gezeigt werden konnte, führt eine AK Behandlung zu einer Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten. Zur Vermeidung einer Progression zum invasiven SCC, welches mit höherer Morbidität, intensiverer Behandlung und höheren Kosten verbunden ist, ist eine frühzeitige Intervention auf der Stufe der AK angezeigt. Nach einem Forschungsgutachten zu AK von Augustin (2010 und update 2012) haben topische Arzneimittel bei Patienten eine hohe Akzeptanz und stellen aufgrund der geringen Invasivität eine gute Behandlungsoption, insbesondere bei Feldkanzerisierung dar (Augustin 2010; Augustin 2012). Aus einer qualitativen Befragung von 24 Patienten ergab sich, dass zu den Gründen für die Präferenz einer Behandlung die Wirksamkeit und die Annehmlichkeit einer Therapie zählen (Esmann 2012). In vielen Fällen wurde die topische Behandlung als angenehmer im Vergleich zu PDT empfunden (Esmann 2012).

Ingenolmebutat Gel ist eine Behandlungsoption, die effektiv zur Behandlung von AK eingesetzt werden kann (siehe Modul 4). Sie stellt eine Behandlungsmethode dar, die sowohl über die Innovation einer sehr kurzen Behandlungsdauer verfügt, als auch durch den feldgerichteten Therapieansatz das Potential hat, eine Feldkanzerisierung zu behandeln und somit einer Progression zum Hautkrebs vorzubeugen. Durch die erfolgreiche Behandlung der AK kann Ingenolmebutat Gel zu einer Verminderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität beitragen und das Risiko der Entwicklung eines SCC und den damit verbundenen persönlichen und gesellschaftlichen Kosten verringern.

Die Verbesserung des therapeutischen Bedarfs, der mit den bisher vorhandenen Therapieoptionen nicht ausreichend abgedeckt wird, wird in der Verkürzung der Behandlungsdauer mit der damit einhergehenden höheren Therapieadhärenz und -persistenz sowie der Sicherheit bei der topischen Behandlung von AK durch Ingenolmebutat Gel gesehen.

Laut WHO wird Adhärenz folgendermaßen definiert: “the extent to which a person’s behaviour – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider” (World Health Organisation 2003). Häufig wird auch der Begriff Compliance in der Literatur verwendet, um das Verhalten bezüglich der verordneten Medikamenteneinnahme eines Patienten zu beschreiben. Jedoch wurde Adhärenz zum präferierten Begriff, da er das Verständnis und Einverständnis eines Patienten mit der Anwendung einer verordneten Therapie stärker berücksichtigt, im Gegensatz zur Compliance, die lediglich die Befolgung der Anweisung eines Arztes durch den Patienten wiedergibt. Die Persistenz einer Therapie ist definiert als die Fähigkeit einer Person, eine Medikation für die notwendige Dauer einer Therapie einzunehmen oder die Therapie beizubehalten (American Society on Aging and American

Society of Consultant Pharmacists Foundation (ASCP) 2006). Im Folgenden wird auf diese Definition zurückgegriffen.

In einer nicht systematischen Übersichtsarbeit von Berman et al. (Berman 2012b; Berman 2012a), in der unter anderem auf den therapeutischen Bedarf in der topischen Behandlung eingegangen wird, werden folgende Verbesserungsmöglichkeiten genannt: Verkürzung der Behandlungsdauer, Verbesserung der Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit und damit assoziiert eine erhöhte Compliance, Reduktion der Rate des Wiederauftretens und der Kosten.

Nicht-Adhärenz kommt grundsätzlich in allen Altersgruppen vor, jedoch erhöhen zunehmende kognitive Einschränkungen mit dem Alter sowie Beeinträchtigungen visueller oder motorischer Fertigkeiten das Risiko bei älteren Patienten (World Health Organisation 2003). Gleichzeitig stellen Multi-Morbidität und dadurch resultierende Behandlung mit mehreren Medikamenten relevante Ursachen einer eingeschränkten Adhärenz im Alter dar (Laufs 2011; World Health Organisation 2003). Gegenwärtig erhalten über 40 % aller deutschen Patienten über 65 Jahren vier oder mehr verschiedene Arzneimittel in einem Quartal (Coca 2012). Dieser Aspekt wird mit dem demographischen Wandel in Deutschland immer mehr an Gewicht gewinnen - so wird im Jahr 2050 ein Drittel der Einwohner Deutschlands älter als 65 Jahre sein und die Anzahl der über 80-Jährigen wird mit mehr als 10 Millionen geschätzt (Statistisches Bundesamt 2009). Um die Adhärenz bei älteren Patienten zu unterstützen, sind Therapien zu bevorzugen, bei der die Gesamtzahl und die Häufigkeit der Einnahmen möglichst gering gehalten sind (Wick 2011). Generell gilt, je länger die Therapiedauer, je höher die Einnahmehäufigkeit, und je komplexer das Therapieregime, desto geringer ist die Adhärenz (World Health Organisation 2003). Eine Studie zur Behandlungsadhärenz von 201 Psoriasispatienten zeigte eine deutlich höhere Adhärenz bei Patienten mit einmal täglicher Behandlung im Vergleich zu Patienten mit zweimal täglicher Behandlung (82,3 vs. 44,0) (Zaghloul 2004).

Die Wahl der Behandlungsmethode für AK wird von einer Reihe von Faktoren bestimmt, abhängig unter anderem von der Zahl und den Eigenschaften der Läsionen, dem Alter und dem medizinischen Status des Patienten (z.B. Komorbiditäten oder Immunsuppression), seiner Vorgeschichte und seinen persönlichen Präferenzen sowie der Behandlungserfahrung des Arztes und den Kosten der jeweiligen Therapie (Rossi 2009; Stockfleth 2006; Stockfleth 2008). Die bisher verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten weisen teilweise, wie im Folgenden beschrieben, ein hohes Nebenwirkungspotential auf, und bedürfen einer langen Behandlungsdauer.

In der Behandlung von AK unterscheidet man zwischen den läsionsgerichteten und den feldgerichteten Therapien.

Läsionsgerichtete Therapien zielen auf einzelne, klinisch sichtbare und tastbare AK Läsionen ab. Jedoch behandeln sie nicht die subklinischen Veränderungen in der Umgebung der einzelnen Läsionen, weshalb die Möglichkeit besteht, dass dort neue AK auftreten bzw. die vorbestehende behandelte AK wiederkehrt und eine Progression zum SCC stattfindet (Stockfleth 2008). Die häufigste Art der läsionsgerichteten Behandlungsformen ist die

Kryotherapie mit direkt auf die Läsion appliziertem flüssigem Stickstoff (Rossi 2009; Halpern 2004; de Berker 2007; Berman 2012b). Laut S1-Leitlinie der dermatologischen Fachgesellschaft ist „die Kryotherapie bezüglich Häufigkeit, Dauer, Intensität und spezifischer Temperatur im Behandlungsgebiet nicht endgültig standardisiert; es existieren Spray- und Kontaktverfahren. Das Therapieergebnis variiert hierbei recht stark und hängt im Wesentlichen von der Erfahrung des Anwenders ab. Es werden Anwendungszeiten von 5 bis 45 Sekunden berichtet, weiterhin wird teilweise bei großen und tiefen Läsionen ein zweiter Anwendungszyklus nach Wiederauftauen des Gewebes durchgeführt, gegebenenfalls auch mehrfache Anwendungen im Abstand von 2 - 4 Wochen.“ (zitiert nach Stockfleth 2012). Die Nachteile dieser Therapieoption liegen in den für den Patienten erheblichen Nebenwirkungen mit Schmerzen, Rötung, Ödemen und Blasen, die während oder nach einer Therapie auftreten können. Als bleibende Nebenwirkungen werden Hypo- und Hyperpigmentierung, sowie seltener Narbenbildung beobachtet (Zouboulis 2005). Auch kann es bei dieser Behandlungsform recht häufig zu einem Wiederauftreten der AK kommen. So wurde in einer Studie der Kryotherapie von AK bei Folgeuntersuchungen ein Jahr nach Therapieende eine Rate des Wiederauftretens der behandelten Läsionen von 72 % (18/25) beobachtet. Diese geringen längerfristigen Erfolgsraten rechtfertigen laut Berman et al. (2012b) die Kryotherapie nicht als Hauptsäule der läsionsgerichteten Therapie von AK (Berman 2012b; Krawtchenko 2007).

Das Ziel der feldgerichteten Therapie besteht darin, die Feldkanzerisierung zu beseitigen, indem sowohl die klinisch sichtbaren als auch die nicht sichtbaren Läsionen, tastbare und nicht tastbare Läsionen entfernt werden (Stockfleth 2008). Hierzu eignen sich insbesondere topisch applizierte Medikamente, mit denen sich multiple Läsionen, die sich über größere Bereiche der Haut erstrecken, behandeln lassen. Aktuell werden in der topischen Behandlung der AK die Medikamente 5-FU (5 %) (Efudix®), 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) (Actikerall®) eingesetzt, wobei eigentlich nur Imiquimod (5 %) (Aldara®) und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®) von ihrer Charakteristik her im engeren Sinne auch Feldtherapien sind.

5-FU (5 %) wird nach Empfehlung des Herstellers zweimal täglich aufgetragen, bis die entzündliche Reaktion das Erosionsstadium erreicht hat (MEDA Pharma 2009). In der Regel dauert dies zwei bis vier Wochen (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012). Laut Fachinformation können unter der Behandlung mit 5-FU (5 %) als Folgen der Einwirkung von 5-FU folgende Reaktionen, ohne Angaben der Häufigkeiten, an den behandelten Läsionen auftreten: Vesikulation, Desquamation, Erosion, Reepithelisierung, Brennen, Schorfbildung, Hyperpigmentierung, Schmerzen, Juckreiz, Narbenbildung, Exantheme, Entzündungen und Ulzerationen (MEDA Pharma 2009). Weitere Nebenwirkungen finden sich in der Fachinformation (MEDA Pharma 2009). Lebensbedrohliche Komplikationen nach topischer Anwendung von 5-FU (5 %) traten bei einem Patienten mit gleichzeitig bestehender Dihydropyrimidindehydrogenase-Defizienz auf (Johnson 1999).

Die Behandlung von AK mit der, eine geringere 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) Konzentration enthaltenden, Lösung Actikerall® unter Zusatz von Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) wird von den betroffenen Patienten laut Angaben der S1-Leitlinie in der Regel besser toleriert (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011). Laut Fachinformation wird 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) einmal täglich über mehrere Wochen auf die Läsion aufgetragen (Almirall Hermal 2011). Ein Ansprechen auf die Therapie kann nach ca. sechs Wochen festgestellt werden, teilweise ist die optimale therapeutische Wirkung erst bis zu acht Wochen nach Behandlungsende sichtbar. Als Nebenwirkungen treten am Verabreichungsort laut Fachinformation sehr häufig ($\geq 1/10$) Erytheme, Entzündungen, Reizungen (einschließlich Brennen), Schmerz und Pruritus auf. Häufige ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Nebenwirkungen sind Bluten, Erosion, Wundschorf, Hautabschilferung und Kopfschmerz (Almirall Hermal 2011).

Imiquimod (5,0 %) (Aldara®) soll zur Behandlung von AK nach Empfehlung des Herstellers vier Wochen lang jeweils dreimal wöchentlich aufgetragen und ca. acht Stunden lang auf der Haut belassen werden (MEDA Pharma 2010). Laut Fachinformation treten bei der Behandlung der AK folgende Nebenwirkungen auf: „In klinischen Studien mit Imiquimod-Creme (3× wöchentlich, 4 bzw. 8 Wochen) waren die am häufigsten auftretenden lokalen Nebenwirkungen Juckreiz am Applikationsort (14 %) und Brennen am Applikationsort (5 %). Schwere Erytheme (24 %) sowie schwere Schorfbildung und Verkrustung (20 %) waren sehr häufig ($\geq 1/10$). Während der Behandlung mit Imiquimod wurden Infektionen der Haut beobachtet. Zwar traten keine schweren Folgeerscheinungen auf, doch sollte immer die Möglichkeit einer Infektion verletzter Haut in Betracht gezogen werden.“ (MEDA Pharma 2010). Zusätzlich zählen Brechreiz, Kopfschmerzen und Anorexie zu den häufigen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Nebenwirkungen.

Daneben existiert Imiquimod in Form zweier niedriger dosierter Cremes (3,75 % und 2,5 %), die in den USA unter dem Namen Zyclara® vertrieben werden. Für die Behandlung der AK wird Zyclara® einmal täglich während zweier, durch eine zweiwöchige Behandlungspause getrennter, zweiwöchiger Behandlungszyklen an der betroffenen Hautstelle (im Bereich des ganzen Gesichts oder der nackten Kopfhaut) aufgetragen. Imiquimod (Zyclara®) wurde von der Food and Drug Administration (FDA) für die USA im Juli 2011 zur Behandlung der AK zugelassen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erteilte Zyclara® die Zulassung am 23.08.2012 (European Medicines Agency (EMA) 2012).

Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®) wird zur Behandlung von AK nach Herstelleranweisung zweimal täglich über einen Zeitraum von 60 bis 90 Tagen aufgetragen (Almirall Hermal 2012). Laut Fachinformation zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) sind folgende Nebenwirkungen als häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) gelistet: Konjunktivitis, Reaktionen an der Applikationsstelle (einschließlich Entzündung, Hautreizung, Schmerzen und Kribbeln oder Blasenbildung an der behandelten Stelle), Hyperästhesie, Muskelhypertonie, lokalisierte Parästhesien, Dermatitis (einschließlich Kontaktdermatitis), Ekzem, Hauttrockenheit, Erythem, Ödem, Juckreiz, Rash, schuppiger Hautausschlag, Hauthypertrophie, Hautulkus, vesiculo-bullöser Ausschlag (Almirall Hermal 2012).

Laut aktueller deutscher Leitlinie werden ebenfalls topische und systemische Retinoide zur AK Behandlung eingesetzt (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012). Jedoch ergab eine Recherche in den Fachinformationen, dass die Retinoide nur bei Akne und Psoriasis in Deutschland zugelassen sind (Pierre Fabre Dermo-Kosmetik 2011; Pierre Fabre Dermo-Kosmetik 2007; Dermapharm 2011a; Dermapharm 2011b; Roche 2008; Dr. Wolff 2011; Almirall Hermal 2010; Galderma 2007; Galderma 2008; Stiefel 2010; Stiefel 2011). Retinoide sind während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Topische Retinoide (Isotrex[®], Differin[®], Aiol[®], Differin[®] Gel, Isotrex[®] Gel) haben eine Behandlungsdauer von 6-14 Wochen, systemische Retinoide (Vesanoid[®], Aknefug[®], Aknenormin[®], Isoderm[®]) werden 12-24 Wochen eingenommen. Häufige Nebenwirkungen der topischen Retinoide sind Erythem am Applikationsort, Abschälen der Haut, Schmerzen der Haut, Pruritus am Applikationsort, Irritation der Haut, Spannungsgefühl der Haut, brennendes Hautgefühl, Stechen am Applikationsort, Trockenheit der Haut (Pierre Fabre Dermo-Kosmetik 2011; Pierre Fabre Dermo-Kosmetik 2007; Galderma 2007; Galderma 2008; Stiefel 2010; Stiefel 2011). Häufigste Nebenwirkungen der systemischen Retinoide sind Trockenheit der Schleimhäute, z. B. der Lippen, Lippenentzündung, Trockenheit der Nasenschleimhaut, Nasenbluten, Trockenheit der Augen, Konjunktivitis, Trockenheit der Haut (Dermapharm 2011a; Dermapharm 2011b; Roche 2008; Dr. Wolff 2011; Almirall Hermal 2010). Laut Fachinformation müsse der teratogenen Wirkung von Retinoiden besondere Beachtung geschenkt werden (Stockfleth 2012; European Dermatology Forum 2010).

Zu den topischen Behandlungsverfahren für AK zählt auch die PDT. Bei der PDT wird eine photosensible Substanz auf die betroffenen Hautareale aufgetragen und danach mit einer speziellen Lichtquelle bestrahlt. Die Einwirkzeit der Substanz beträgt ca. 3 - 6 Stunden, die darauf folgende Bestrahlung dauert ca. 10 - 30 Minuten (<http://www.chirurgie-portal.de/haut-dermatologie/photodynamische-therapie.html>). Bei nicht kompletter Abheilung wird eine Wiederholung der PDT-Behandlung nach etwa 3 Monaten empfohlen. Die am häufigsten eingesetzten photosensiblen Substanzen, 5-Aminolävulinsäure (ALA) und Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAL), sind Vorstufen des Hämoglobins und werden in der Zelle zu Porphyrinzwischenstufen, darunter Protoporphyrin IX, verstoffwechselt. Bei einer Behandlung mit PDT treten häufig Schmerzen und Brennen der Haut auf, besonders bei großen Behandlungsflächen, in stark innervierten Bereichen, wie Gesicht, Kopfhaut und Hände und bei Patienten mit empfindlichen Hauttypen. Diese Nebenwirkungen treten häufiger bei der Behandlung von AK Patienten auf als bei BCC Patienten (Morton 2012). Weiterhin können sich Erytheme/Ödeme bilden und eine lokale Photosensitivität kann bis zu 48 Stunden nach der Behandlung andauern (Morton 2012). In einer Studie zu PDT waren die häufigsten Nebenwirkungen Schmerzen während und nach der Bestrahlung (92 %), gefolgt von Erythem/Ödem (89 %) und Schuppung mit Juckreiz (80 %) (Lehmann 2007). Weiterhin können an den behandelten Hautarealen sterile Pusteln und seltener Hyperpigmentierungen beobachtet werden (Braathen 2007). Sämtliche Nebenwirkungen sind reversibel und innerhalb von Tagen bis Wochen abgeheilt. Einzelne Fälle von Kontaktekzem nach MAL wurden beschrieben (Hohwy 2007; Jungersted 2008).

5-Aminolävulinsäure (ALA) Gel (78 mg/g; Ameluz[®]) kann im Rahmen der PDT für einzelne oder mehrere Läsionen leichter und mittelschwerer Intensität im Gesicht und auf der Kopfhaut angewendet werden. Laut Fachinformation sollte das Gel die Läsionen und ca. 5 mm des umgebenden Hautareals mit einem Film von etwa 1 mm Dicke bedecken. Bei der Behandlung wird die gesamte Behandlungsfläche mit einer Rotlichtquelle mit einem schmalen Spektrum (bei 630 nm und einer Lichtdosis von etwa 37 J/cm²) oder einem kontinuierlichen Spektrum (im Bereich zwischen 570 und 670 nm; Lichtdosis von 75 bis 200 J/cm²) beleuchtet. Als sehr häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/10$) sind an der Applikationsstelle auftretendes Brennen, Hautrötungen, Schmerzen, Juckreiz, Ödeme, Exfoliation, Schorfbildung und Induration gelistet. Zu den häufigen Nebenwirkungen ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) zählen Kopfschmerzen, Hautstraffung, Vesikel, Parästhesie, Hyperalgesie, Erosion und Wärmeempfinden (Biofrontera 2011). Ein ALA-haltiges Pflaster (Alacare[®]) (Spirig Pharma 2012) hat die Phase-III-Zulassungsstudien zur Behandlung von AK erfolgreich durchlaufen (Hauschild 2009) und eine Zulassung erfolgte im Jahr 2009 (Spirig Pharma 2012). Die Markteinführung in Deutschland hat im Herbst 2011 stattgefunden (Lauer-Fischer 2013). Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAL) ist als Metvix[®] in Deutschland seit 2002 verfügbar und zur Therapie von dünnen oder nicht-hyperkeratotischen und nicht-pigmentierten aktinischen Keratosen auf Gesicht oder Kopfhaut in Kombination mit einer Rotlichtquelle indiziert (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012; Galderma 2010). Laut Fachinformation sind die häufigsten Symptome schmerzhaft und brennende Hautempfindungen, die typischerweise während der Bestrahlung oder bald danach beginnen und wenige Stunden andauern (Galderma 2010). „Die häufigsten Phototoxizitätssymptome sind Erytheme und Krustenbildung. Die meisten dieser Symptome sind leicht oder mäßig ausgeprägt und persistieren für 1 bis 2 Wochen, gelegentlich auch länger. Bei wiederholter Behandlung mit Metvix[®] nimmt die Häufigkeit und Ausprägung der lokalen phototoxischen Reaktionen ab“ (Galderma 2010).

Fazit:

Die aktuell zugelassenen topischen Behandlungsoptionen für AK, die durch die Patienten selbst appliziert werden können, bedingen eine Behandlungsdauer von mindestens 14 bis 90 Tagen (Abbildung 3-1).

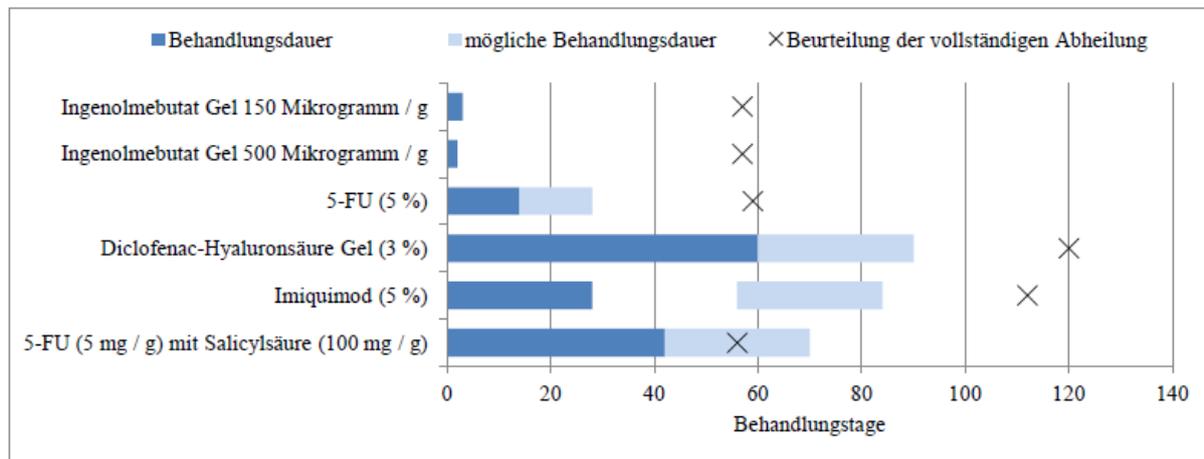


Abbildung 3-1: Übersicht über Behandlungsdauer und Zeitpunkt der Beurteilung der vollständigen Abheilung bei unterschiedlichen Formen zugelassener topischer Therapieoptionen der AK

Quelle: (MEDA Pharma 2009; Almirall Hermal 2012; MEDA Pharma 2010; LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b; Almirall Hermal 2011)

Dabei treten bei den unterschiedlichen Therapien teilweise erhebliche Nebenwirkungen auf. Die WHO fasst in ihrem Bericht zur Adhärenz bei Langzeittherapie zusammen, dass zu den Faktoren, die zu einer mangelnden Adhärenz beitragen, die Dauer und die Nebenwirkungen einer Therapie zählen (World Health Organisation 2003). Auch aus der Forschung in anderen Krankheitsbereichen wie z.B. der Osteoporose ist bekannt, dass eine lange Therapiedauer und Nebenwirkungen häufig Gründe für Patienten sind, die Therapie vorzeitig abzubrechen, also eine geringere Persistenz aufzuweisen (Carr 2006; Rossini 2006; Penning-van Beest 2006; Gueylard 2005; Winnick 2005). Wie im Bericht der WHO (2003) vermerkt, kann eine schlechte Medikamentenadhärenz der primäre Grund für den suboptimalen klinischen Nutzen einer Therapie sein (World Health Organisation 2003). Folglich werden zur Behandlung der AK Therapiemöglichkeiten benötigt, die weniger Nebenwirkungen hervorrufen, die zu einem Therapieabbruch führen, und eine kürzere Behandlungsdauer mit weniger häufigen Anwendungen benötigen, um auch hierdurch die Adhärenz und die Persistenz der Patienten zu verbessern.

Verbesserung der Adhärenz und Persistenz

Die Adhärenz eines Patienten mit der verordneten Medikation, so sind sich die Experten einig, stellt eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg einer Behandlung dar (World Health Organisation 2003). Die WHO hat 5 Faktoren benannt, die die Adhärenz beeinflussen. Hierzu zählen soziale und ökonomische Faktoren, das Gesundheitssystem, Krankheits-bezogene Faktoren, Therapie-bezogene Faktoren und Patienten-bezogene Faktoren. Unter die Therapie-bezogenen Faktoren fallen die notwendige Dauer und die Häufigkeit der Applikation einer

Behandlung. Griffith beschreibt in einer Übersichtsarbeit Studien, die belegen, dass schon eine Behandlungsdauer von mehr als 5 Tagen zu einer Verschlechterung der Adhärenz führt (Griffith 1990). Bisher ist die Untersuchung von Adhärenz im Bereich der Dermatologie und insbesondere im Bereich topischer Therapieverfahren noch unterentwickelt, jedoch gehen die Experten davon aus, dass die Prävalenz einer mangelnden Adhärenz in diesem Bereich hoch ist (Tan 2012). In einer systematischen Übersichtsarbeit zu Adhärenz bei topischen Medikamenten (Lee 2006) wird die Adhärenz als ebenso schlecht wie bei anderen Medikamenten eingestuft. In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit (Devaux 2012) wurde die Adhärenz in der topischen Behandlung von Psoriasis untersucht. Es zeigte sich, dass die Adhärenz insgesamt schlecht ist, und zu den meist genannten Gründen für eine mangelnde Adhärenz zählten die geringe Wirksamkeit, der zeitliche Aufwand und das schlechte kosmetische Ergebnis der topischen Medikamente. In einer japanischen Studie zur topischen Behandlung von Akne konnten als Einflussfaktoren für schlechte Adhärenz die Nebenwirkungen und die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung ermittelt werden (Miyachi 2011). Eine weitere Studie zur Adhärenz bei einer topischen Behandlung von Psoriasis ergab, dass die Adhärenz im Verlauf von 8 Wochen Behandlung bis auf 51 % abnahm (Carroll 2004). Yentzer et al. stellten fest, dass die Adhärenz bei der Applikation von 5-FU (0,5 %) (Carac[®]) schon nach 4 Wochen von 92 % auf 82 % fiel (Yentzer 2009). Eine weitere Untersuchung von Yentzer et al. zum Unterschied der Adhärenzraten in zwei unterschiedlichen topischen Therapieregimen bei Akne ergab, dass Patienten bei einer Therapie mit einmal täglichem Auftragen einer Substanz nach 12 Wochen eine Adhärenzrate von 88 %, und Patienten unter Therapie mit zweimal täglichem Auftragen eine Adhärenzrate von 61 % aufwiesen (Yentzer 2010). Die höhere Adhärenz führte bei den untersuchten Patienten zu nachweislich erhöhter Wirksamkeit. In einer kürzlich veröffentlichten Publikation zu einer qualitativen Patientenbefragung, in der von 24 Patienten die Sichtweise und Erfahrung hinsichtlich topischer Medikamente bei AK abgefragt wurde, zeigte sich, dass die Themen Schmerzen, die Abnahme einer AK Läsion und die Wirksamkeit einer Behandlung im Vordergrund stehen (Esmann 2012). Hinzu kommen Themen wie Freizeit, soziale Kontakte und das Aussehen als wichtige Faktoren einer AK Behandlung.

Die Persistenz in der topischen Therapie ist bisher noch weniger untersucht worden als die Adhärenz. Jedoch ist bekannt, dass Nebenwirkungen zu einem Therapieabbruch führen können (World Health Organisation 2003). Berman et al. konnten in einer nicht-systematischen Übersichtsarbeit zu diesem Thema herausarbeiten, dass sowohl eine lange Behandlungsdauer, wie sie bei Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) und Imiquimod (5 %) vorliegt, als auch starke Nebenwirkungen, wie sie von 5-FU bekannt sind, zu einer schlechteren Persistenz, aufgrund vermehrter Therapieabbrüche führen (Berman 2012a).

Zur Darstellung der Therapieabbruchraten anhand behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (UEs) wurden Informationen aus Studien zu den bisher vorhandenen topischen Therapieoptionen für AK recherchiert und dargestellt. So werden beispielsweise in den klinischen Studien zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Therapieabbruchraten anhand von behandlungsbedingten UEs bei einer Behandlungsdauer von 60 - 90 Tagen in einem Bereich von 8,3 % bis zu 37,5 % berichtet (Center for Drug Evaluation and Research 2011). In einer

Studie zu 5-FU (5 %) bei 10 Patienten mit 20 oder mehr AK Läsionen im Gesicht wurde bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 6,7 Wochen mit 1 - 2-maliger Behandlung pro Woche kein Studienabbruch beobachtet (Pearlman 1991). Die Fachinformation für 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) gibt eine geringe Abbruchrate von 0,5 % an (Almirall Hermal 2011). In einer Studie zu 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) zeigte sich bei der Behandlung von bis zu 12 Wochen bei 187 Patienten eine Abbruchrate von 3,7 % aufgrund therapiebedingter lokaler UEs (Stockfleth 2011). In weiteren Studien zu 5-FU (0,5 %) (Carac[®]) finden sich Abbruchraten mit einer Spanne von 8,0 % bei 2-wöchiger Behandlung und 23,5 % bei 4-wöchiger Behandlung, bei einer 1-wöchigen Behandlung lag die Abbruchrate zunächst bei 0 % (Gupta 2001). In klinischen Studien mit Imiquimod (5 %) (Aldara[®]) finden sich Abbruchraten im Zusammenhang mit der Medikation von 1 %, 17,1 % (Imiquimod (2,5 %)) und 27,2 % (Imiquimod (3,75 %)) und 0 % bis 22,7 % (Imiquimod (5 %)) bei Behandlungsdauern zwischen 3 mal pro Woche für 4 Wochen und 3 mal pro Woche für 16 Wochen (Lebwohl 2004; Persaud 2002; Salasche 2002; Szeimies 2004; Stockfleth 2002a; Hanke 2010). Es ist davon auszugehen, dass die Therapieabbruchraten unter den Bedingungen der tatsächlichen klinischen Praxis nach Zulassung einer Medikation deutlich höher liegen als im Rahmen kontrollierter klinischer Studien, und dass diese höheren Abbruchraten einen Effekt auf die Wirksamkeit der Therapie und damit auf die tatsächlichen Abheilungsraten haben werden. Es wurde für verschiedene orale Krebsmedikamente (Hohneker 2011) und in der Medikation gegen Bluthochdruck (Cardinal 2004) gezeigt, dass die Persistenz im „real-world setting“ geringer war als in klinischen Studien. Vor allem bei der Krebstherapie kann man von einer hohen Motivation ausgehen, die Medikamente wie vorgeschrieben einzusetzen, dennoch ergab sich dieser Effekt. Es ist daher in der topischen Dermatologie davon auszugehen, dass sich dies vor allem bei einer langen Behandlungsdauer wie bei Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) bestätigen wird. Für die Adhärenz konnte der entsprechende Effekt auch für die topische Medikation gezeigt werden: Ein topisches Produkt mit einer sehr langen Behandlungsdauer zeigt unter realen Bedingungen eine schlechtere Adhärenz, und damit eine geringere Wirksamkeit (World Health Organisation 2003; Devaux 2012; Yentzer 2010; Tan 2012) und eine schlechtere Abheilung.

Fazit:

Eine gute Adhärenz mit Medikamenten verbessert das Behandlungsergebnis und kann so zur Minimierung der Risiken beitragen. Ingenolmebutat Gel kann durch seine im Vergleich zu allen anderen aktuell verfügbaren, erstattungsfähigen, topischen Medikamenten für AK sehr kurze Behandlungsdauer von 2 - 3 Tagen, und seiner nur einmal täglichen Applikation zu einer Verbesserung der Adhärenz beitragen, und somit einen Vorteil in der Anwendung im Vergleich zu den bisher zugänglichen Medikamenten darstellen.

Bei jeder Therapieoption sind Therapieabbrüche aufgrund der Behandlung zu beobachten. Die Häufigkeit der Therapieabbrüche variieren teilweise erheblich (0 % - 37,5 %). Die

Behandlungsgruppe mit Ingenolmebutat Gel hatte in den klinischen Studien eine Therapieabbruchrate von 0 % bis 1,4 % (siehe Modul 4). Somit kann von einer insgesamt geringen Therapieabbruchrate während einer Therapie mit Ingenolmebutat Gel ausgegangen werden. Das Einhalten der vorgeschlagenen Therapiedauer hat einen positiven Einfluss auf den Behandlungserfolg und führt zu besseren Behandlungsergebnissen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Inzidenz und Prävalenz

Aufgrund der bisher mangelnden standardisierten und validierten klinischen Diagnosekriterien bestehen mitunter Schwierigkeiten, die AK zu diagnostizieren. Dadurch kann es zu einer Unterschätzung von Inzidenz und Prävalenz kommen (Schäfer 2006). Dennoch sind einige epidemiologische Studien zur AK durchgeführt worden, hauptsächlich in Australien, wo die AK ein Hauptanliegen in der Dermatologie sind (Marks 1983).

In einer populationsbasierten Hautscreening-Studie in den Jahren 2004 bis 2009 an 90.880 Arbeitskräften aus 312 Unternehmen unterschiedlicher Branchen in Deutschland wurde eine AK Diagnose bei 2,0 % der Mitarbeiter gestellt (Augustin 2011). Die Arbeitskräfte waren zwischen 16 und 70 Jahre alt und wurden einem einzelnen Ganzkörperscreening unterzogen. Schäfer et al. (2012) untersuchten Daten derselben Studie aus den Jahren 2002 bis 2008 von 317 Unternehmen und adjustierten die Prävalenz auf die Gesamtbevölkerung. Hierbei stieg die Prävalenz auf 2,7 % (Schäfer 2012).

Zu einem entsprechenden Ergebnis (2,9 %) kommen Auswertungen des Betriebskrankenkassen (BKK)-Hautscreenings in Bayern (2000 - 2003) mit 201.455 Teilnehmern (Guther 2011). In einer Fortsetzungsstudie des BKK-Hautscreenings in Bayern von April 2005 bis Juni 2006 mit 108.281 Patienten, die bei einem Dermatologen zu einem Hautscreening des ganzen Körpers vorstellig wurden, wurde bei 5,2 % der Untersuchten die Verdachtsdiagnose einer AK gestellt (Guther 2011). Dabei fand sich bei 36,5 % eine Läsion, bei 44,9 % 2 - 5 und bei 18,6 % mehr als 5 AK Läsionen. Von 5.597 Personen, bei denen das Hautscreening einen Verdacht auf AK ergab, wurde bei 301 Personen (5,4 %) mit 360 Läsionen eine histologische Untersuchung durchgeführt. Von den 360 histologisch untersuchten AK Läsionen wurde die Diagnose in 258 (71,7 %) Fällen bestätigt, in 43 (11,9 %) Fällen handelte es sich um ein SCC, in 11 (3,1 %) um ein BCC und in 47 (0,3 %) um einen sonstigen nicht-melanozytären Hauttumor (Guther 2011). Die Prävalenzdaten dieser Fortsetzungsstudie liegen vermutlich etwas höher im Vergleich zu den Daten von Augustin

(Augustin 2011), da Patienten mit Hautauffälligkeit oder einer Vorgeschichte einer Hautkrankheit in der eigenen oder Familienanamnese eher beim Hautarzt zu einem Hautscreening vorstellig werden und somit eine gewissen Selektion darstellen können.

In Anlehnung an die Methode von Schäfer (2012) wurden in einem eigenen Ansatz Krankenkassendaten der KV Nordrhein ausgewertet (Schäfer 2012; KV Nordrhein 2012a). Daten der KV Nordrhein basieren auf Hochrechnungen eines Jahres von Patienten, die tatsächlich im Gesundheitssystem mit AK beobachtet wurden. In die Analysen zur AK fließen die Diagnosen L57 und D04 ein (ICD 10 2013). Hier ist die AK nur eine der Erkrankungen, die unter die Diagnoseschlüssel subsummiert sind. Die Daten basieren auf 322 dermatologischen Praxen in Deutschland. Aus dem gewichteten Mittelwert der 4 Quartale ergibt sich eine Zahl von 209.696 L57+D04 Diagnosen im Jahr 2011. Um eine Schätzung für die Gesamtpopulation zu machen, wurde die Schätzung des statistischen Bundesamts für die Bevölkerungsgröße in Deutschland im Jahr 2011 (81,8 Mio.) und zur Bevölkerung der KV Nordrhein (9,6 Mio.) herangezogen (Statistisches Bundesamt 2012; KV Nordrhein 2012b). Die Hochrechnung ergab eine Diagnosezahl von 1,8 Mio. AK Fällen im Jahr 2011. Dies entspräche einer geschätzten Diagnose-Prävalenz von 2,2 % bezogen auf die deutsche Bevölkerung. Abbildung 3-2 zeigt die Entwicklung des prozentualen Anteils der Fälle mit den Diagnosen L57 und D04 basierend auf Quartalszahlen der KV Nordrhein im Verlauf der Jahre 2006 bis 2012. Sowohl der Anteil der L57 Diagnosen als auch der Anteil der D04 Diagnosen hat in den letzten Jahren zugenommen. So stieg der Anteil der in dermatologischen Praxen diagnostizierten L57 Fälle von knapp 4 % im Jahre 2006 auf etwa 5,5 % im Jahre 2012, der Anteil der D04-Diagnosen im gleichen Zeitraum von etwa 1,5 % auf rund 3 %. Als Einschränkung der Daten ist zu nennen, dass eine Mehrfachzählung von Patienten nicht ausgeschlossen werden kann und dass es sich hierbei um Diagnosen für eine etwas breiter gefasste Indikation (L57 und D04) handelt. Damit kann die tatsächliche Zahl der AK Fälle (L57.0) hieraus nicht exakt abgeleitet werden.

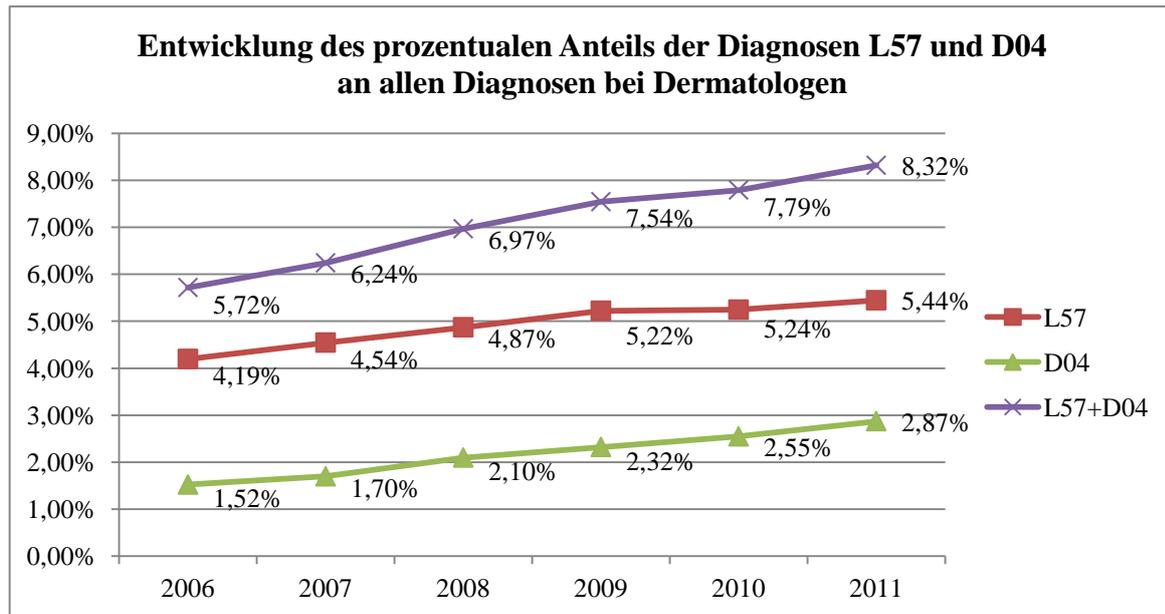


Abbildung 3-2: Entwicklung des prozentualen Anteils der Fälle mit den Diagnosen L57 und D04 an allen Diagnosen bei Dermatologen basierend auf Quartalszahlen im Verlauf der Jahre 2006 bis 2012

Quelle: (Schäfer 2012; KV Nordrhein 2012a)

Zusätzlich zur Werk-tätigen-Stichprobe und der Auswertung der KV Nordrhein Daten, wurden in der Arbeit von Schäfer et. al (2012) die Daten einer großen deutschlandweiten Krankenversicherung (Deutsche Angestellten Krankenkasse, DAK) hinsichtlich der Häufigkeit der Diagnosen L57 und D04 ausgewertet (Schäfer 2012). Hierzu wurde eine repräsentative Stichprobe basierend auf den Daten des Jahres 2008, denen 6,1 Millionen Versicherte zugrunde liegen, entnommen. Insgesamt wurden 25.434 AK Patienten identifiziert. Die alters- und geschlechts-standardisierte Prävalenz lag bei 1,8 %.

Da die Daten der KV Nordrhein wie auch die Daten der DAK (Schäfer 2012) auf tatsächlich beobachteten AK Fällen im Gesundheitssystem basieren, stellen sie eine wichtige Ergänzung zu den Prävalenzschätzungen von Augustin (2011) und Guther (2011) dar, die auf Studien beruhen (Augustin 2011; Guther 2011). Die Größenordnung dieser Diagnose-Prävalenzen und die mögliche Überschätzung der Patientenzahlen unterstützen die Annahme, dass die Prävalenz von Augustin (2011) die realistischere ist (Augustin 2011).

Um die Spannbreite der Prävalenzschätzung darstellen zu können, wurden die Prävalenzraten von Augustin (2011) (Gesamt 2 %, 2,9 % bei Männern und 0,9 % bei Frauen) und Guther (2011) (Gesamt 5,2 %, 7,9 % bei Männern, 3,4 % bei Frauen) als untere und obere Schätzung der Prävalenz in Deutschland zu Hilfe genommen (Augustin 2011; Guther 2011). Die neueren Zahlen von Schäfer et al. (2012) liegen in dieser Spannbreite (Schäfer 2012).

In der aktuellen deutschen S1-Leitlinie zur Behandlung der AK wird dementsprechend angemerkt, dass die genaue Patientenzahl unbekannt ist, da die AK in den Tumorregistern

nicht erfasst wird (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012). Ergänzend wurde eine Recherche zu Prävalenz und Inzidenz von AK in Deutschland auf der Homepage des Robert-Koch-Instituts (RKI) und beim Krebsregister durchgeführt. Die Recherche beim RKI ergab, dass bisher keine Daten zur Prävalenz oder Inzidenz dieser Erkrankung veröffentlicht wurden (Robert Koch Institut 2012a). Die Recherche beim Krebsregister ergab ebenfalls kein Ergebnis, da es sich bei der AK um eine Präkanzerose handelt und somit nicht erfasst wird (Robert Koch Institut 2012b).

Die in Studien dargestellten Prävalenzen können sich aufgrund von populationsspezifischen Merkmalen und Risikofaktoren erheblich unterscheiden und sind teilweise aufgrund fehlender oder unterschiedlicher Diagnosekriterien nicht vergleichbar (Quatresooz 2008; Schäfer 2006). Die Schätzungen über die Prävalenz von AK variieren dabei über verschiedene Gebiete in Europa, Amerika, Australien und Asien zum Teil erheblich (siehe auch Abschnitt 3.2.3) (Frost 1998; Harvey 1996; Massa 2000). Man geht jedoch davon aus, dass weltweit einige Millionen von Menschen von AK betroffen sind (European Dermatology Forum 2010).

Marks (1997) stellt fest, dass im Gegensatz zur Prävalenz die Inzidenz der AK in vielen Teilen der Welt unbekannt ist (Marks 1997). Für Deutschland liegen ebenfalls keine publizierten Daten zur Inzidenz vor. Die Schwierigkeit in der Bestimmung der Inzidenz liegt in der Natur der Erkrankung, bei der Läsionen, entweder nicht sichtbar oder asymptomatisch, vorhanden sein können und beide Arten können sich innerhalb eines kurzen Zeitraums zurückbilden oder fortschreiten (Marks 1997). Es wird jedoch berichtet, dass die Inzidenz chronischer Lichtschäden weltweit zunimmt (Diepgen 2005). Wie in der Beschreibung des Krankheitsbildes dargestellt, sind die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung der AK kumulative UV-Exposition sowie Alter und die Anfälligkeit der Haut für Schäden durch Sonneneinstrahlung (Hauttyp) (Holmes 2007; Quatresooz 2008). Folglich kann man davon ausgehen, dass die Inzidenz je nach Alter, Geschlecht und geografischer Lage variiert.

Alters-, geschlechtsspezifische und geographische Unterschiede

Die Prävalenz von AK variiert über das Alter, Geschlecht und die geographische Region abhängig von den Risikofaktoren, die mit der UV-Bestrahlung zusammenhängen (Araki 1999; Frost 1998; Green 1988; Marks 1983).

Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe Augustin illustrieren deutlich die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Prävalenz der AK (Abbildung 3-3). Insgesamt zeigt sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied (Prävalenz von 2,9 % bei Männern vs. 0,9 % bei Frauen) (Augustin 2011). Die Prävalenzraten steigen in Abhängigkeit vom Alter kontinuierlich an (Augustin 2011; Schäfer 2012). In der Altersklasse der 60 bis 70-Jährigen sind 6,3 % der Frauen im Vergleich zu 16,4 % der Männer betroffen (Schäfer 2012).

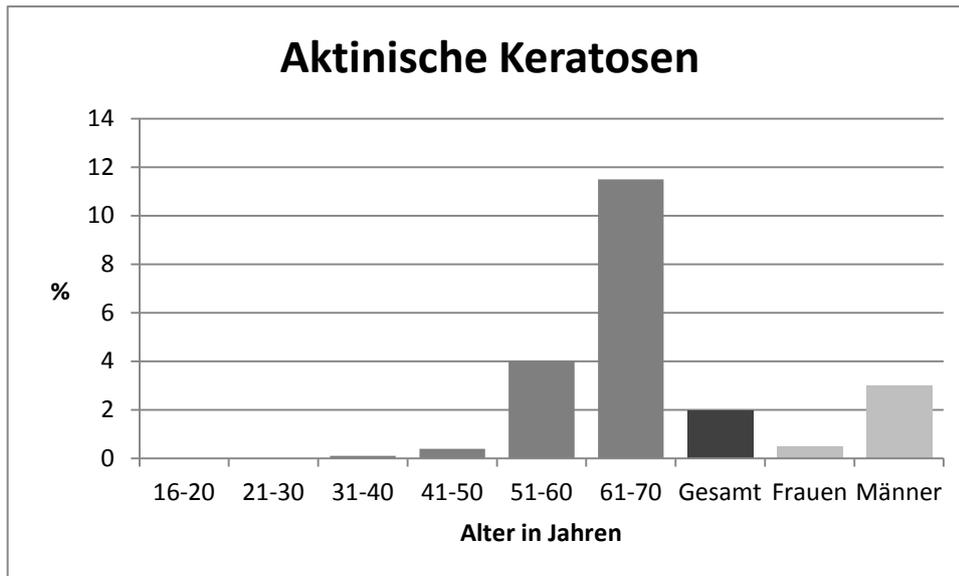


Abbildung 3-3: Prävalenz der AK in Deutschland stratifiziert nach Alter (n =1.800 / 90.880)
Quelle: (Augustin 2011)

Anhand der Ergebnisse der Werktätigen-Stichprobe und des BKK-Hautscreening in Bayern ist ersichtlich, dass das Vorhandensein der AK stark altersabhängig ist (Abbildung 3-3 und Tabelle 3-5) (Guther 2011; Augustin 2011; Schäfer 2012).

Tabelle 3-5: Altersabhängiger prozentualer Anteil der Personen mit AK

Alter	% Anteil der Personen mit AK
13 - 20 Jahre	0,1
21 - 35 Jahre	0,2
36 - 50 Jahre	1,6
51 - 65 Jahre	12,4
66 - 80 Jahre	31,7
ab 80 Jahre	41,1

Quelle: (Guther 2011)

Es hat sich gezeigt, dass die Prävalenz der AK bei Männern höher ist als bei Frauen (Augustin 2011 (2,9 % bei Männern und 0,9 % bei Frauen (Augustin 2010; Augustin 2011); Guther 2011 (7,9 % bei Männern, 3,4 % bei Frauen) (Guther 2011)). Gründe für die höhere Prävalenz von AKs bei Männern als bei Frauen sind geschlechtsbedingte Unterschiede in beruflicher und freizeitbedingter UV-Exposition sowie in der Kopfbehaarung (Anwar 2004). In einer Studie basierend auf einem standardisierten Interview und einer Hautuntersuchung wurde im Jahr 1999 die mit UV-Exposition zusammenhängenden Hautstörungen bei 283 männlichen Bergführern im Alter zwischen 21 und 93 Jahren untersucht. Die Studienteilnehmer wurden

mit 309 nach Alter gematchten männlichen Kontrollpersonen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz verglichen. Die Prävalenz einer AK bei Bergführern war signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe (25,4 % vs. 7,4 %, $p < 0.0001$) (Lichte 2010).

Da die Daten zur Prävalenz der AK in Deutschland aufgrund fehlender Register mit einer Unsicherheit behaftet sind, sollen diese hier international eingeordnet werden. In einer Studie in Großbritannien wurde eine AK Prävalenz von 15 % bei Männern und von 6 % bei Frauen und in der Altersgruppe der über 70-Jährigen von 34 % bei Männern und 18 % bei Frauen berichtet (Memon 2000). Die Studie der Gruppe Memon et al. untersuchte 968 Erwachsene über 40 Jahre aus 3 Krankenhäusern und einem Praxiscenter anhand eines Fragebogens und einer Untersuchung durch einen Dermatologen (Memon 2000). In einer Querschnittstudie aus Süd-Wales wurden 1.034 Personen ≥ 60 Jahren zwischen 1988 und 1992 anhand eines Fragebogens und einer Untersuchung an Kopf, Nacken, Armen, Beinen und Füßen untersucht (Harvey 1996). Hier ergab sich eine Prävalenz von 23 % (95 % KI 19,5-26,5). Weitere Daten zur Prävalenz der AK in verschiedenen europäischen Ländern sind in Tabelle 3-6 dargestellt. Da die Entstehung der AK sowohl vom Hauttyp wie auch von der Sonneneinstrahlung im betreffenden Land abhängt, sind die Daten aus anderen Weltregionen nur eingeschränkt auf die Situation in Deutschland zu übertragen. Viele dieser Studien sind mit Limitationen wie fehlender Definition der AK oder fehlender Diagnosekriterien behaftet.

Tabelle 3-6: Daten zur Prävalenz der AK aus Europa

Region	Studie	Studiendesign	Alter (Jahre)	Prävalenz
UK	(Memon 2000)	Krankenhaus/ Praxiszentrum-basierte Umfrage 968 Erwachsener mit dermatologischer Untersuchung	40+ 60+	12,2 % 18,7 %
	(Harvey 1996)	Querschnittstudie mit Befragung und dermatologischer Untersuchung von 1.034 Personen	60+	23 %
Italien	(Naldi 2006)	Populationsbasiertes Interview von 12.483 Personen (Selbsteinschätzung)	45+	1,4 %
			74+	3 %
Griechenland	(Stratigos 2007)	Datenanalyse eines Melanom-Screening von 9.723 freiwilligen Personen	Jedes Alter (Durchschnittsalter 42)	14,4 %
Portugal	(Massa 2000)	Fragebogen und Untersuchung von 1.000 Personen	Nicht angegeben	9,6 %
Irland	(O'Beirn 1970)	Populations-basierte Befragung und Untersuchung von 1.338 zufällig ausgewählten Personen	21+	11 %
Frankreich	(Bernard 2008)	Prospektive Querschnittsbefragung von Dermatologen	Jedes Alter	5 %

Basierend auf Daten von 4 epidemiologischen Studien zeigt sich die weltweit höchste Prävalenz von AK in Australien (Tabelle 3-7). Frost et al. (2000) berichtet für die hellhäutige Bevölkerung eine Prävalenz von 55 % bei Männern und 37 % bei Frauen in der Altersgruppe von 30 – 70 Jahren (Frost 2000). Die mittlere Anzahl der AK Läsionen wird in dieser Studie mit 15 bei Männern und 7 bei Frauen angegeben.

Tabelle 3-7: Daten zur Prävalenz der AK aus Australien

Studie	Studiendesign	Alter (Jahre)	Stichprobengröße (N)	Prävalenz
(Frost 2000)	Fragebogen und Besuch eines Dermatologen (Subset des Nambour Trials)	25 - 75	96	46 %
(Green 1988)	Fragebogen und Besuch eines Dermatologen (Nambour Trial)	20 - 69	2.095	40 %
(Marks 1986)	Longitudinale Studie	40 - 99	1.040	59,2 %
(Marks 1988)	Longitudinale Studie	40+	1.689	61 %

Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen AK

Wie unter dem Abschnitt zum Krankheitsbild (Abschnitt 3.2.1) beschrieben, in dem ausführlich auf den Anteil der Patienten mit nicht-HK/HT AK eingegangen wird, lässt sich hier zusammenfassend darstellen, dass der Anteil der Patienten mit nicht-HK/HT AK in einem Bereich von 89 bis 97 % liegt (Center for Drug Evaluation and Research 1999a; Center for Drug Evaluation and Research 1999b). Es wird hier noch einmal darauf verwiesen, dass die Klassifizierung eines Patienten in die Kategorie mit hyperkeratotischen, hypertrophen AK und nicht-HK/HT AK oftmals nicht möglich und sinnvoll ist, da der Patient mehrere Läsionen in unterschiedlichen Stadien haben kann (Wheeland 2005). Die Recherchen ergaben keine Prävalenz- oder Inzidenzangaben zu Patienten mit nicht-HK/HT AK.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Insgesamt wird von einer steigenden Inzidenz und Prävalenz der AK ausgegangen. Dies wird mit der Alterung der Gesellschaft und der damit verbundenen größeren chronischen UV-Belastung in Zusammenhang gebracht. Wie sich Lebensstiländerungen (geringere berufliche UV-Exposition, gegebenenfalls höhere UV-Exposition in der Freizeit) im Detail auf die Inzidenz und Prävalenz auswirken werden ist unklar, jedoch wird davon ausgegangen, dass die Inzidenz ansteigen wird (European Dermatology Forum 2010; Quatresooz 2008; Rossi 2007; Schäfer 2006). Allerdings sind die genannten Einflussfaktoren bisher nicht quantifizierbar und eine Angabe zum Ausmaß der zu erwartenden Änderungen ist der Literatur nicht zu entnehmen. Deshalb wird in der Darstellung der Entwicklung für die nächsten fünf Jahre eine konstante Prävalenzrate angenommen.

Der Vorausberechnung der Bevölkerungsentwicklung für Deutschland in den nächsten 5 Jahren wurden die Ergebnisse der 12. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt (Statistisches Bundesamt 2009). Dabei wurden die

Ergebnisse der Variante 2-W2 der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung verwendet, die sich auf eine annähernd konstante Geburtenhäufigkeit von 1,4 Kindern je Frau, einen starken Anstieg der Lebenserwartung neugeborener Jungen und Mädchen und einen positiven Wanderungssaldo von 200.000 Menschen ab 2020 stützt. Um die Spannbreite der Prävalenzschätzung darstellen zu können, wurden die Prävalenzraten von Augustin (2011) (Gesamt 2 %, 2,9 % bei Männern und 0,9 % bei Frauen) und Guther (2011) (Gesamt 5,2 %, 7,9 % bei Männern, 3,4 % bei Frauen) als untere und obere Schätzungen der Prävalenz in Deutschland zu Hilfe genommen (Augustin 2011; Guther 2011). Unter der Annahme konstanter Prävalenzraten über die nächsten 5 Jahre hinweg, wurden in der Tabelle 3-8 die Schätzungen für die Zahl der betroffenen Patienten innerhalb der nächsten 5 Jahre dargestellt, gesamt und getrennt nach Geschlecht. Die Bevölkerungsschätzung bezieht sich jeweils auf den 31.12. eines Jahres.

Ein Versuch der Darstellung der altersspezifischen Besonderheiten der Erkrankung, mit einer Zunahme der Prävalenz im Alter, hinsichtlich der Hochrechnung für die nächsten 5 Jahre wurde unternommen. Da in der zugrundeliegenden Bevölkerungsschätzung jedoch Inkonsistenzen zwischen der berechneten Gesamtbevölkerung auf Basis der altersspezifischen Bevölkerungszahl und der angegebenen Gesamtbevölkerung bestehen, führte diese Berechnung zu unplausiblen Ergebnissen. Deshalb wurde diese Hochrechnung nicht fortgeführt. Eine Zweiteilung der Altersgruppen in zwei Gruppen (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) konnte aufgrund der in den beiden Studien von Augustin (2011) und Guther (2011) vorgegebenen Altersgruppen ebenfalls nicht vorgenommen werden (Augustin 2011; Guther 2011).

Tabelle 3-8: Berechnung der erwarteten Prävalenz von AK in Deutschland in den nächsten 5 Jahren

Jahr		Bevölkerung (in Tsd.) (31.12.)	Zahl der Betroffenen (untere Prävalenzschätzung)	Zahl der Betroffenen (obere Prävalenzschätzung)
		Quelle: (Statistisches Bundesamt 2009)	Männer 2,9 % Frauen 0,9 % Gesamt 2,0 % Quelle: (Augustin 2011)	Männer 7,9 % Frauen 3,4 % Gesamt 5,2 % Quelle: (Guther 2011)
2012	Männer	39.888	1.156.752	3.151.152
	Frauen	41.400	372.600	1.407.600
	Gesamt	81.288	1.625.760	4.226.976
2013	Männer	39.849	1.155.621	3.148.071
	Frauen	41.331	371.979	1.405.254
	Gesamt	81.180	1.623.600	4.221.360
2014	Männer	39.817	1.154.693	3.145.543
	Frauen	41.270	371.430	1.403.180
	Gesamt	81.087	1.621.740	4.216.524
2015	Männer	39.793	1.153.997	3.143.647
	Frauen	41.216	370.944	1.401.344
	Gesamt	81.009	1.620.180	4.212.468
2016	Männer	39.778	1.153.562	3.142.462
	Frauen	41.170	370.530	1.399.780
	Gesamt	80.948	1.618.960	4.209.296
2017	Männer	39.764	1.153.156	3.141.356
	Frauen	41.128	370.152	1.398.352
	Gesamt	80.892	1.617.840	4.206.384

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation
<i>Lokalisation ausschließlich Gesicht und Kopfhaut</i>	
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (AK Patienten, betroffen ausschließlich an Gesicht/Kopfhaut)	Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 1.063.369
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (AK Patienten, betroffen ausschließlich an Gesicht/Kopfhaut)	Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 2.764.759
<i>Lokalisation ausschließlich Stamm und Extremitäten</i>	
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (AK Patienten, betroffen ausschließlich an Stamm/Extremitäten)	Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 116.762
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (AK Patienten, betroffen ausschließlich an Stamm/Extremitäten)	Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 303.581
<i>Lokalisation gleichzeitig sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten</i>	
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g und Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (AK Patienten, gleichzeitig betroffen sowohl an Gesicht/Kopfhaut als auch an Stamm/Extremitäten)	Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 209.894
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (AK Patienten, gleichzeitig betroffen sowohl an Gesicht/Kopfhaut als auch an Stamm/Extremitäten)	Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 545.724

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-9 wurde folgendermaßen berechnet:

Insgesamt wurde von drei unterschiedlichen Patientengruppen innerhalb der Zielpopulation ausgegangen. Patienten mit:

- AK Patienten, betroffen ausschließlich an Gesicht/Kopfhaut
- AK Patienten, betroffen ausschließlich an Stamm/Extremitäten
- AK Patienten, gleichzeitig betroffen sowohl an Gesicht/Kopfhaut als auch an Stamm/Extremitäten

Patienten in der Zielpopulation = vorausberechnete Bevölkerung in Deutschland 2012 (31.12) * Anteil der GKV-Versicherten * Prävalenz in Deutschland * Anteil AK Läsionen in der betreffenden Lokalisation (Gesicht und Kopfhaut vs. Stamm und Extremitäten vs. beide Lokalisationen).

Als obere und untere Prävalenz-Schätzungen wurden Daten von Augustin (2011) und Guther (2011) herangezogen (Augustin 2011; Guther 2011). Die Bevölkerungsgröße in Deutschland wurde der Bevölkerungsvorausschätzung des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2012 entnommen (Statistisches Bundesamt 2009) (siehe Tabelle 3-8). Der Anteil der GKV-Versicherten betrug im Durchschnitt der Jahre 2005 bis 2010 85,5 %. Dieser Wert wird für die Jahre 2012 bis 2017 fortgeschrieben (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011b; Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011a). Für den Anteil der Patienten mit AK wurde jeweils für die verschiedenen Körperregionen auf die Zahlen von Hensen zurückgegriffen (Hensen 2009). Bei Hensen et al. (2009) handelt es sich um eine Studie, wie im Abschnitt zum Krankheitsbild bereits dargestellt, die in deutschen dermatologischen Praxen durchgeführt wurde und Patienten mit AK untersuchte. Hensen et al. (2009) beschreibt für Deutschland ähnliche Anteile der Verteilung der AK Läsionen auf die verschiedenen Körperllokalisationen wie dies Bernard et al. für Frankreich berichtet. Aufgrund einer möglichen Verzerrung der Histologiedaten von Kornek (2012) dahingehend, dass schwerer betroffene Patienten oder Risikopatienten untersucht wurden (86,1 % der AK Befunde waren von AK Läsionen am Kopf, die auf eine schwerere Krankheitsausprägung hinweisen), wurden die Daten nicht in die Berechnung der GKV-Population mit aufgenommen, jedoch weist die Größe der Verteilung der Lokalisationen in der großen Stichprobe in dieselbe Richtung wie bei Hensen und Bernard (Bernard 2008; Hensen 2009; Kornek 2012a). Es wurde ein Anteil von 76,5 % mit Läsionen ausschließlich am Kopf oder im Gesicht und 15,1 % mit Läsionen sowohl am Kopf als auch an weiteren Körperteilen sowie 8,4 % mit Läsionen an anderen Körperteilen angenommen. Für solche Fälle, bei denen sowohl das Gesicht und die Kopfhaut als auch der Stamm und die Extremitäten gleichzeitig betroffen sind (15,1 % der Patienten), wurde die Annahme getroffen, dass die AK an beiden Lokalisationen nacheinander innerhalb eines Jahres behandelt werden. Somit wurden diese Patienten für die Berechnung der Zielpopulation für beide Wirkstoffkonzentrationen von Ingenolmebutat Gel berücksichtigt. Daraus ergeben sich folgende Patientenanteile:

AK Patienten, betroffen ausschließlich an Gesicht/Kopfhaut (Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g)

76,5 % (AK Patienten, betroffen ausschließlich an Gesicht/Kopfhaut) aller GKV-Versicherten mit prävalenter AK.

AK Patienten, betroffen ausschließlich an Stamm/Extremitäten (Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g)

8,4 % (AK Patienten, betroffen ausschließlich an Stamm/Extremitäten) aller GKV-Versicherten mit prävalenter AK.

AK Patienten, gleichzeitig betroffen sowohl an Gesicht/Kopfhaut als auch an Stamm/Extremitäten (Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g + 500 Mikrogramm / g):

15,1 % (Patienten mit AK gleichzeitig an Kopf, Gesicht und anderen Körperteilen) aller GKV-Versicherten mit prävalenter AK. Hier ist anzumerken, dass Patienten nicht gleichzeitig an verschiedenen Flächen mit Ingenolmebutat Gel behandelt werden dürfen. Da es sich jedoch um eine Darstellung der Gesamtanzahl innerhalb eines Jahres handelt, wurden Patienten mit verschiedenen Lokalisationen bei dieser Modell-Berechnung mit aufgenommen.

Aufgrund der angeführten Argumente und der unklaren Evidenz hinsichtlich des Anteils an Patienten mit nicht-HK/HT AK Läsionen, wird die Berechnungen der Zielpopulation auf der Grundlage der vollständigen AK Population durchgeführt. Hierbei kommt es zu einer Überschätzung der tatsächlichen Patientenzahl. Zusätzlich handelt es sich bei dieser Hochrechnung der GKV-Population um eine theoretische Darstellung, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle AK Patienten zum einen behandelt werden und zum anderen bei ihrer Behandlung ein topisches Präparat erhalten.

Eine ausführliche Darstellung zur erwarteten Größe der GKV-Population, die für die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel erwartet wird, findet sich im Abschnitt 3.3.5.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH) (Gesicht und Kopfhaut)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen ausschließlich an Gesicht und auf der Kopfhaut	beträchtlich	Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 1.063.369 Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 2.764.759
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH) (Stamm und Extremitäten)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen ausschließlich an Stamm und Extremitäten	beträchtlich	Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 116.762 Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 303.581
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g und 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH) (Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen gleichzeitig sowohl an Gesicht und auf der Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten	beträchtlich	Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 209.894 Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 545.724

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Aufgrund der Datenlage in Modul 4 ist davon auszugehen, dass es sich bei der Zielpopulation mit einem therapeutisch bedeutsamen, als beträchtlich eingestuften, Zusatznutzen um alle Patienten mit der Diagnose AK handelt mit Ausnahme der Patienten, die aufgrund der Warnhinweise bei einer AK Lokalisation an Lippe, Ohr oder Auge nicht in Frage kommen. Die Subgruppenanalysen zu Alter, Geschlecht, geographischer Region, Anzahl der Läsionen und Hauttyp in Modul 4 haben keine Subpopulation mit einem unterschiedlichen Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens ergeben.

Aufgrund der angeführten Argumente in Abschnitt 3.2.3 und der unklaren Evidenz, was den Anteil an Patienten mit nicht-HK/HT AK Läsionen betrifft (Abschnitt 3.2.1), wird davon ausgegangen, dass die Zielpopulation der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht.

Die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus den Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz (Abschnitt 3.2.3). Der Anteil an Patienten mit AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut sowie der Anteil an Patienten mit Läsionen an Stamm und Extremitäten wird anhand der Zahlen von Hensen (2009) berechnet (Hensen 2009). Die Berechnung ist am Ende des Abschnitts 3.2.3 dargestellt.

Wegen des relativ diskreten klinischen Bildes, insbesondere im Anfangsstadium der Krankheit, ist davon auszugehen, dass nicht jeder AK Fall diagnostiziert und behandelt wird.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben für die Einschätzung der Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen zu identifizieren. Hierzu wurde eine zweistufige Suche durchgeführt. Der Suchraum wurde dabei auf eine unsystematische Suche bei Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) beschränkt und um eine Freihandsuche im Internet ergänzt. Im ersten Schritt wurde allgemein nach dem Krankheitsgebiet gesucht. Im zweiten Schritt wurden die Bereiche Epidemiologie, Burden of disease, Krankheitsdefinition, Lebensqualität und Ökonomie recherchiert. Die Ergebnisse wurden mit den Suchbegriffen zum Krankheitsgebiet mit AND verknüpft. Die Recherche wurde auf englische und deutsche Publikationen und „human studies“ begrenzt. In Tabelle 3-11 sind die Suchbegriffe für die unterschiedlichen Kategorien mitsamt ihrer Trefferzahl dargestellt.

Tabelle 3-11: Recherchestrategie für Pubmed

Datum der Suche	02.10.2012		
Verwendete Filter	Language: English and German, Human studies		
Pubmed			
Suche	Kategorie	Suchbegriffe	Treffer
#1	Krankheitsgebiet	(actinic OR solar OR senil*) and (keratos* OR cheilitis)	2.196
#2	Epidemiologie	epidemiology OR incidence OR prevalence	1.432.968
#3	Burden of disease, Ökonomie	cost OR costs OR burden OR econom* OR pharmacoconom* OR financ* OR budget OR reimburs* OR (resource NEAR (use OR utilization))	464.166
#4	Krankheitsdefinition	(symptom* OR physiopathology OR diagnos* OR progress* OR complicat*) OR ("actinic keratosis" OR "actinic keratoses" OR "solar keratosis" OR "solar keratoses" OR "senile keratosis" OR "senile keratoses") NEAR/10 (symptom* OR pathology OR physiopathology OR diagnos* OR progress* OR complicat*)	6.467
#5	Quality of life	Utility OR utilities OR "standard gamble" OR "time Trade off" OR "time tradeoff" OR QALY OR "quality adjusted life years" OR "preference weights" OR "quality of life" OR QOL OR HRQOL OR AQOL OR euroqol OR SF6d OR "short form 6d" OR eq5d OR "hui 3" OR "hui iii" OR "life year saved"	192.656
Finale Suche	#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5)		442

Alle Dokumente, die durch die Literaturrecherche identifiziert wurden, wurden einem Review unterzogen. Nach Ausschluss der Duplikate, wurden die Abstracts beurteilt. Einschlusskriterien waren AK als Krankheitsgebiet, geographische Region: Europa und Kanada (Artikel aus den USA wurden markiert) sowie englische oder deutschsprachige Artikel. Publikationen in Form eines Briefs, Editorials, Kommentars oder einer Fallstudie, sowie Studien über die Behandlung von AK, Studien über Marker, genetische Studien und Bewertungen diagnostischer Verfahren wurden ausgeschlossen. Ausgewählte Publikationen wurden als Volltexte bestellt und nach ihrer Relevanz bewertet.

Weiterhin offene Punkte wurden durch zusätzliche Freihandresearchen im Internet, Recherchen in Referenzlisten sowie Angaben aus Datenbanken und/oder Primärerhebungen ergänzt.

Zu 3.2.1:

Zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation, wurden die in der Literaturrecherche identifizierten Quellen verwendet. Eine zusätzliche Recherche zu den Krankheitsursachen (Ätiologie) der AK wurde am 24.04.2012 in Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) durchgeführt. Dabei wurde der Suchbegriff „Keratosi, Actinic/etiologi"[Mesh] verwendet. Des Weiteren wurden die deutschen (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011; Stockfleth 2012) und europäischen (European

Dermatology Forum 2010) Leitlinien herangezogen. Detaillierte Angaben zur Leitlinienrecherche werden in Abschnitt 3.1.3 gemacht.

Weitere Quellen wurden auf der Internetseite des RKI ermittelt. Hierzu wurde auf der Homepage nach Informationen über „aktinische Keratose“ gesucht und folgende Quellen zur Gesundheitsberichterstattung (GBE) identifiziert: Bei den Themenheften wurde Themenheft 22 zum Hautkrebs gefunden (Robert Koch Institut 2012a). In diesem Heft wird AK sowohl als Risikofaktor für nicht-melanozytären Hautkrebs, als auch als Vorstufe des SCC genannt. Aufgrund der hohen „Entartungsgefahr“ der AK sei die Behandlung angezeigt. Als nächstes wurde das „GBE kompakt“ (http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Kompakt/Kompakt_alle/kompakt_alle_node.html) und Beiträge zur GBE gefunden (http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Beitraege/Beitr%3%A4ge_all/beitraege_alle_node.html). In diesem Beitrag wurde auf das Heft „Krebs in Deutschland 2007/2008“ (Februar 2012) verwiesen, das im Bereich „Haut“ nur über das maligne Melanom berichtet. Auf der Seite Gesundheit A-Z (http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/GesundAZ_node.html?cms_lv2=2379306&cms_box=2) wurden im Abschnitt „Hautkrankheiten“ Informationen zu „Dekubitus“ und „Psoriasis“ gefunden, sowie eine Pressemitteilung zu „Sonnenbränden in der Kindheit, Belastung durch UV-Licht bei Erwachsenen“, in der auch explizit auf das GBE-Heft zu „Hautkrebs“ verwiesen wird (siehe oben). Im Abschnitt „Hautkrebs“ wurde auf verschiedene Publikationen zum Thema Krebs und das Krebsregister verwiesen (Robert Koch Institut 2012b).

Um weitere Informationen zu den Therapieversagern zu gewinnen, wurde am 21.09.2012, sowie am 18.10.2012 eine unsystematische Suche im Internet durchgeführt. Hierzu wurde auf Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) nach den Suchbegriffen „actinic keratosis AND (treatment failure [title/abstract] OR secondline treatment [title/abstract])“, sowie nach den Suchbegriffen „actinic keratosis AND (therapy preference OR therapy failure)“ gesucht.

Im Rahmen der Vorbereitung des Nutzendossiers wurde eine dermatologische Beratung bei Experten (CVDerm und Prof. Augustin) in Anspruch genommen. Hierbei wurde auf die folgenden Publikationen aus dem Deutschen Dermatologen (Kornek 2012a), im Abstractband der JDDG 2012 zur ADO 2012 (Kornek 2012b; Kornek 2012c) und einer bereits geplanten Publikation zur Prävalenz von AK in Deutschland hingewiesen (Schäfer 2012). Zusätzlich fanden wie oben beschrieben orientierende Literaturrecherchen statt.

Zu 3.2.2

Der allgemeine therapeutische Bedarf innerhalb der Erkrankung wurde mit Hilfe der Epidemiologie, Lebensqualität, Progression zum Hautkrebs und der Kosten aufgeführt. Zusätzlich zur Literaturrecherche wurde am 04.07.2012 eine Recherche zur Lebensqualität in Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) mit folgender Suchstrategie durchgeführt: „(actinic keratosis) AND quality of life; (actinic keratosis) AND (quality of life) AND trial“. Details zu medikamentösen Therapieverfahren wurden - neben den Quellen aus der

Literaturrecherche - den Fachinformationen der Hersteller entnommen. Die Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure (3 %) (Solaraze®) wurde von der entsprechenden Internetseite des Herstellers (Almirall Hermal GmbH; http://www.almirall.de/al/produkte/solaraze/Solaraze_Gel_Fachinformation.pdf) (Almirall Hermal 2012) heruntergeladen.

Die Fachinformationen von 5-FU (5 %) (Efudix®) und Imiquimod (5 %) (Aldara®) sowie die Fachinformation von 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) (Actikerall®) wurden von der Homepage <http://www.fachinfo.de>; (Stand 17.10.2012) heruntergeladen. Um zusätzliche Informationen zur PDT zu erhalten, wurde eine Suche auf dem „Google-Portal“ (www.google.de) mit dem Suchbegriff „europe+guideline+photodynamic therapy+actinic keratosis“ durchgeführt. Hierbei wurde die europäische Leitlinie zur PDT (Morton 2012) identifiziert.

Der Nutzen einer sehr kurzen Behandlung von Ingenolmebutat Gel gegenüber einer längeren Behandlung ist durch die öffentlich zugänglichen Informationen der WHO (WHO 2003) zur Adhärenz bei Langzeittherapie belegt. Diese Quelle wurde durch eine Suche auf dem „Google-Portal“ (www.google.de) identifiziert mit den Suchbegriffen „Adhärenz + Langzeittherapie“.

Weitere Informationen zum Thema Adhärenz/Compliance und Persistenz in Zusammenhang mit Medikamenten allgemein wurden am 30.07.2012 durch eine Recherche mit folgender Suchstrategie in Pubmed gewonnen: (((adherence[Title/Abstract]) OR compliance[Title/Abstract]) OR persistence[Title/Abstract]) AND medication schedule“. Eine Suche zur Adhärenz bei topischen Medikamenten wurde am 06.08.2012 mit den folgenden Begriffen durchgeführt: (topical medication[Title/Abstract]) AND adherence[Title/Abstract]. Bei einer weiteren Recherche in Pubmed am 20.12.2012 mit der Suche „adherence[All Fields] AND (\"diclofenac\"[MeSH Terms] OR \"diclofenac\"[All Fields]) wurde die Publikation von Esmann und Jemec (2012) gefunden (Esmann 2012).

Ein zusätzlicher Nutzen durch eine Behandlung mit Ingenolmebutat Gel wurde durch eine geringere Therapieabbruchrate im Vergleich zu anderen Therapien beschrieben. Recherchen zu den Therapieabbrüchen wurden am 27.07.2012 auf der Internetseite des Studienregisters clinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/ct2/search>) mit folgenden Suchbegriffen vorgenommen: „efudix+actinic+keratosis“; „solaraze+actinic+keratosis“; „aldara+actinic+keratosis“; „actikerall+actinic+keratosis“. Weitere Recherchen zu dem Thema wurden über das „Google-Portal“ (www.google.de) am 27.07.2012 mit den folgenden Suchbegriffen durchgeführt: „5-fluorouracil+discontinue+actinic keratosis“; „Imiquimod+discontinue+actinic keratosis“; „Diclofenac+discontinue+actinic keratosis“.

Quellen zur AK als mögliche Berufserkrankung wurden auf der Internetseite <http://www.weisserhautkrebs.de> recherchiert (Schwichtenberg 2012). Im Rahmen der Vorbereitung des Nutzendossiers wurde eine Beratung bei Dermatologen in Anspruch genommen. Hierbei wurde auf das Editorial von Diepgen 2012 in der Fachzeitschrift „Dermatologie in Beruf und Umwelt“ hingewiesen (Diepgen 2012).

Die Fachinformationen von ALA Gel (78 mg/g; Ameluz[®]), dem ALA-haltigen Pflaster (Alacare[®]) und MAL (Metvix[®]) wurden in einer gesonderten Recherche von der Homepage (<http://www.fachinfo.de>; Stand 12.11.2012) heruntergeladen (Biofrontera 2011; Spirig Pharma 2012; Galderma 2010).

Die Fachinformationen zu den Retinoiden wurden in einer gesonderten Suche nach den einzelnen Wirkstoffen von der Homepage (<http://www.fachinfo.de>; Stand 28.11.2012) heruntergeladen.

Das Datum der Markteinführung des ALA-haltigen Pflasters Alacare[®], das mit PDT verwendet wird, wurde am 04.01.2013 in der Lauer-Taxe recherchiert (Lauer-Fischer 2013).

Zu 3.2.3.

Zusätzlich zur oben beschriebenen Recherche wurde eine Recherche zu Prävalenz und Inzidenz von AK in Deutschland auf der Homepage des RKI (siehe oben) und beim Krebsregister durchgeführt (Robert Koch Institut 2012b). Zahlen zur Bevölkerungsgröße in Deutschland wurden der offiziellen Statistik des statistischen Bundesamtes entnommen, die frei zugänglich auf der Internetseite sind (Statistisches Bundesamt 2012). Der Anteil der GKV-Versicherten wurde der Gesundheitsberichterstattung des Bundes entnommen. Diese ist frei zugänglich über die entsprechende Internetseite (http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=31957445&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=87366663, Letzter Aufruf am 06.08.2012).

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Almirall Hermal. Fachinformation Aknenormin® Weichkapseln. 2010.
2. Almirall Hermal. Fachinformation Actikerall® 5 mg/g + 100 mg/g Lösung zur Anwendung auf der Haut. 2011 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Almirall Hermal. Fachinformation Solaraze® 3 % Gel. 2012 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.almirall.de/al/produkte/solaraze/Solaraze_Gel_Fachinformation.pdf.
4. American Society on Aging and American Society of Consultant Pharmacists Foundation (ASCP). Overview of Medication Adherence. 2006 [Zugriff: 08.08.2012]. URL: <http://www.adultmedication.com/OverviewofMedicationAdherence.html>.
5. Anwar, J., Wrono, D.A., Kimyai-Asadi, A., Alam, M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. Clin Dermatol. 2004, 22 (3), 189–196.
6. Araki, K., Nagano, T., Ueda, M., Washio, F., Watanabe, S., Yamaguchi, N., Ichihashi, M. Incidence of skin cancers and precancerous lesions in Japanese--risk factors and prevention. J Epidemiol. 1999, 9 (6 Suppl), S14.
7. Augustin, M., Herberger, K., Hintzen, S., Heigel, H., Franzke, N., Schafer, I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. Br J Dermatol. 2011, 165 (4), 865–873.
8. Augustin, M. and Kornek, T. Expertengutachten Krankheitswert-Analyse Aktinische Keratosen. 2010 [Zugriff: 07.08.2012]. URL: http://www.uke.de/institute/ivdp/downloads/ivdp/Expertengutachten_Versorgungsbedarf_Aktinischer_Keratosen.pdf.
9. Augustin, M. and Kornek, T. Expertengutachten Versorgungsbedarf Aktinischer Keratosen in Deutschland - evidenzbasierte wissenschaftliche Expertise Update. 2012 [Zugriff: 04.01.2013]. URL: http://www.uke.de/institute/ivdp/downloads/ivdp/Versorgungsbedarf_aktinischer_Keratosen_in_Deutschland_Update_2012.pdf.
10. Berg, D., Otley, C.C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol. 2002, 47 (1), 1–17.
11. Berman, B., Bienstock, L., Kuritzky, L., Mayeaux, E.J.J., Tyring, S.K. Actinic keratoses: sequelae and treatments. Recommendations from a consensus panel. J Fam Pract. 2006, 55 (5), suppl.

12. Berman, B., Cohen, D.E., Amini, S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: Overview and investigational topical agents. *Cutis*. 2012a, 89 (5), 241–250.
13. Berman, B., Cohen, D.E., Amini, S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 2: Commonly used field-directed and lesion-directed therapies. *Cutis*. 2012b, 89 (6), 294–301.
14. Bernard, P., Dupuy, A., Sasco, A., Brun, P., Duru, G., Nicoloyannis, N., Grob, J.J. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatology*. 2008, 216 (3), 194–199.
15. Biofrontera. Fachinformation Ameluz® 78 mg/g Gel. 2011 [Zugriff: 13.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Braathen, L.R., Szeimies, R.M., Basset-Seguin, 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.
17. Breuninger, H., Sebastian, G., Kortmann, R.D., Wolff, K., Bootz, F. and Garbe, C. Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider. 2005.
18. Butani, A.K., Arbesfeld, D.M., Schwartz, R.A. Premalignant and early squamous cell carcinoma. *Clin Plast Surg*. 2005, 32 (2), 223–235.
19. Cardinal, H., Monfared, A.A., Dorais, M., LeLorier, J. A comparison between persistence to therapy in ALLHAT and in everyday clinical practice: a generalizability issue. *Can J Cardiol*. 2004, 20 (4), 417–421.
20. Carr, A.J., Thompson, P.W., Cooper, C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int*. 2006, 17 (11), 1638–1644.
21. Carroll, C.L., Feldman, S.R., Camacho, F.T., Manuel, J.C., Balkrishnan, R. Adherence to topical therapy decreases during the course of an 8-week psoriasis clinical trial: commonly used methods of measuring adherence to topical therapy overestimate actual use. *J Am Acad Dermatol*. 2004, 51 (2), 212–216.
22. Center for Drug Evaluation and Research. Medical review(s) Application number: 21-005 Part 1. 1999a [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P1.pdf.
23. Center for Drug Evaluation and Research. Medical review(s) Application number: 21-005 Part 2. 1999b [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P2.pdf.

24. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review(s) Application number: 202833Orig1s000. 2011 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202833Orig1s000Appov.pdf.
25. clinicaltrials.gov. A Sequential Treatment Regimen of Cryotherapy and Picato® for the Treatment of Actinic Keratosis on the Face and Scalp LP0041-21. 2012 [Zugriff: 06.11.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01541553?term=picato+OR+ingenolmebutat+OR+ingenol+mebutate&cond=actinic+keratosis+OR+solar+keratosis+OR+senile+keratosis+OR+senile+hyperkeratosis&rank=16>.
26. Coca, V. und Schröder, H. Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: "Arzneiverordnungs-Report 2012: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare". Schwabe, U., Paffrath, D. Springer Medizin Verlag Heidelberg. 2012. Kapitel 46, S. 965-979.
27. Cockerell, C.J. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. Br J Dermatol. 2003, 149 Suppl 66, 34–36.
28. Cockerell, C.J., Wharton, J.R. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). J Drugs Dermatol. 2005, 4 (4), 462–467.
29. Cohen, J.L. Actinic keratosis treatment as a key component of preventive strategies for nonmelanoma skin cancer. J Clin Aesthet Dermatol. 2010, 3 (6), 39–44.
30. de Berker, D., McGregor, J.M., Hughes, B.R. Guidelines for the management of actinic keratoses. Br J Dermatol. 2007, 156 (2), 222–230.
31. Dermapharm. Fachinformation Acicutan® 10 mg und 25 mg Hartkapseln. 2011a.
32. Dermapharm. Fachinformation Isoderm® 10 mg / 20 mg. 2011b.
33. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X. 2011 [Zugriff: 04.01.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0411_S1_Aktinische_Keratose_2012-01.pdf.
34. Devaux, S., Castela, A., Archier, E., Gallini, A., Joly, P., Misery, L., Aractingi, S., Aubin, F., Bachelez, H., Cribier, B., Jullien, D., Le, M.M., Richard, M.A., Ortonne, J.P., Paul, C. Adherence to topical treatment in psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012, 26 Suppl 3, 61–67.
35. Diepgen, T.L. Epidemiologie von chronischen Lichtschäden. J Dtsch Dermatol Ges. 2005, 3, S32.
36. Diepgen, T.L., Drexler, H. Editorial. Dermatologie in Beruf und Umwelt. 2012, 60 (2), 45–47.

37. Dr. Wolff. Fachinformation Aknefug® Iso 10 mg / 20 mg. 2011.
38. Edwards, W.B., Jeffes, I.I., Tang, E.H. Actinic keratosis. Current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2000, 1 (3), 167–179.
39. Esmann, S., Jemec, G.B. Patients' perceptions of topical treatments of actinic keratosis. *J Dermatolog Treat.* 2012.
40. European Dermatology Forum. Guideline on Actinic Keratoses. 2010 [Zugriff: 07.08.2012]. URL: http://www.ensas.ee/docs/management_of_actinic_keratoses.pdf.
41. European Medicines Agency (EMA). EPAR summary for the public: Zyclara® Imiquimod. 2012 [Zugriff: 15.11.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002387/WC500132264.pdf.
42. Feldman, S.R., Fleischer, A.B.J. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. *Cutis.* 2011, 87 (4), 201–207.
43. Feller, L., Khammissa, R.A., Wood, N.H., Jadwat, Y., Meyerov, R., Lemmer, J. Sunlight (actinic) keratosis: an update. *J Prev Med Hyg.* 2009, 50 (4), 217–220.
44. Fitzpatrick, T.B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988, 124 (6), 869–871.
45. Foote, J.A., Harris, R.B., Giuliano, A.R., Roe, D.J., Moon, T.E., Cartmel, B., Alberts, D.S. Predictors for cutaneous basal- and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults. *Int.J.Cancer.* 2001, 95 (1), 7–11.
46. Frost, C.A., Green, A.C., Williams, G.M. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol.* 1998, 139 (6), 1033–1039.
47. Frost, C., Williams, G., Green, A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol.* 2000, 115 (2), 273–277.
48. Fuchs, A., Marmur, E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2007, 33 (9), 1099–1101.
49. Galderma. Fachinformation Differin® 0,1 % Gel. 2007.
50. Galderma. Fachinformation Differin® 0,1 % Creme. 2008.
51. Galderma. Fachinformation Metvix® 160 mg/g Creme. 2010.
52. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. 2011a [Zugriff: 06.08.2012]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_ne

- u/&p_aid=3&p_aid=44382655&nummer=561&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=79014673.
53. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). 2011b [Zugriff: 06.08.2012]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=31957445&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=87366663.
 54. Glogau, R.G. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000, 42 (1 Pt 2), 23–24.
 55. Goldberg, L.H., Mamelak, A.J. Review of actinic keratosis. Part I: etiology, epidemiology and clinical presentation. *J Drugs Dermatol.* 2010, 9 (9), 1125–1132.
 56. Green, A., Beardmore, G., Hart, V., Leslie, D., Marks, R., Staines, D. Skin cancer in a Queensland population. *J Am Acad Dermatol.* 1988, 19 (6), 1045–1052.
 57. Griffith, S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract.* 1990, 40 (332), 114–116.
 58. Guenther, S.T., Hurwitz, R.M., Buckel, L.J., Gray, H.R. Cutaneous squamous cell carcinomas consistently show histologic evidence of in situ changes: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 1999, 41 (3 Pt 1), 443–448.
 59. Gueylard, C.D., LeLorier, J. A willingness-to-pay assessment of parents' preference for shorter duration treatment of acute otitis media in children. *Pharmacoeconomics.* 2005, 23 (12), 1243–1255.
 60. Gupta, A.K., Weiss, J.S., Jorizzo, J.L. 5-fluorouracil 0.5 % cream for multiple actinic or solar keratoses of the face and anterior scalp. *Skin Therapy Lett.* 2001, 6 (9), 1–4.
 61. Guther, S. Entwicklung eines Risikomodells für das Auftreten von Hauttumoren anhand des bayerischen Hautkrebs-Screeningprogrammes unter Berücksichtigung der Kosten-Nutzen-Relation. 2011.
 62. Halpern, A.C., Hanson, L.J. Awareness of, knowledge of and attitudes to nonmelanoma skin cancer (NMSC) and actinic keratosis (AK) among physicians. *Int J Dermatol.* 2004, 43 (9), 638–642.
 63. Hanke, C.W., Beer, K.R., Stockfleth, E., Wu, J., Rosen, T., Levy, S. Imiquimod 2.5 % and 3.75 % for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010, 62 (4), 573–581.
 64. Harvey, I., Frankel, S., Marks, R., Shalom, D., Nolan-Farrell, M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer.* 1996, 74 (8), 1302–1307.

65. Hauschild, A., Stockfleth, E., Popp, G., Borrosch, F., Bruning, H., Dominicus, R., Mensing, H., Reinhold, U., Reich, K., Moor, A.C., Stocker, M., Ortland, 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.
66. Hensen, P., Muller, M.L., Haschemi, R., Stander, H., Luger, T.A., Sunderkotter, C., Schiller, M. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol.* 2009, 19 (4), 345–354.
67. Higashi, M.K., Veenstra, D.L., Langley, P.C. Health economic evaluation of non-melanoma skin cancer and actinic keratosis. *Pharmacoeconomics.* 2004, 22 (2), 83–94.
68. Hohneker, J., Shah-Mehta, S., Brandt, P.S. Perspectives on adherence and persistence with oral medications for cancer treatment. *J Oncol Pract.* 2011, 7 (1), 65–67.
69. Hohwy, T., Andersen, K.E., Solvsten, H., Sommerlund, M. Allergic contact dermatitis to methyl aminolevulinate after photodynamic therapy in 9 patients. *Contact Dermatitis.* 2007, 57 (5), 321–323.
70. Holmes, C., Foley, P., Freeman, M., Chong, A.H. Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australas J Dermatol.* 2007, 48 (2), 67–74.
71. Housman, T.S., Feldman, S.R., Williford, P.M., Fleischer, A.B.J., Goldman, N.D., Acostamadiedo, J.M., Chen, G.J. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol.* 2003, 48 (3), 425–429.
72. ICD 10. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - German Modification. 2013 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/index.htm>.
73. Johnson, M.R., Hageboutros, A., Wang, K., High, L., Smith, J.B., Diasio, R.B. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res.* 1999, 5 (8), 2006–2011.
74. Jorizzo, J.L., Carney, P.S., Ko, W.T., Robins, P., Weinkle, S.H., Werschler, W.P. Treatment options in the management of actinic keratosis. *Cutis.* 2004, 74 (6 Suppl), 9–17.
75. Jungersted, J.M., Dam, T.N., Bryld, L.E., Agner, T. Allergic reactions to Metvix (ALA-ME). *Contact Dermatitis.* 2008, 58 (3), 184–186.
76. Kaufmann, R., Spelman, L., Weightman, W., Reifenberger, J., Szeimies, R.M., Verhaeghe, E., Kerrouche, N., Sorba, V., Villemagne, H., Rhodes, L.E. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol.* 2008, 158 (5), 994–999.

77. Keller, B., Braathen, L.R., Marti, H.P., Hunger, R.E. Skin cancers in renal transplant recipients: A description of the renal transplant cohort in Bern. *Swiss Med Wkly.* 2010.
78. Ko, C.J. Actinic keratosis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010, 28 (3), 249–253.
79. Korde, V.R., Bonnema, G.T., Xu, W., Krishnamurthy, C., Ranger-Moore, J., Saboda, K., Slayton, L.D., Salasche, S.J., Warneke, J.A., Alberts, D.S., Barton, J.K. Using optical coherence tomography to evaluate skin sun damage and precancer. *Lasers Surg Med.* 2007, 39 (9), 687–695.
80. Kornek, T. (Häufigkeitsverteilung der Aktinischen Keratose im Blick. *Der Deutsche Dermatologe.* 2012a (12), 817.
81. Kornek, T., Schäfer, I., Heyer, K. and Augustin, M. Auswirkungen des gesetzlichen Hautkrebsscreenings auf die Strukturen und Prozesse der dermatologischen Praxen, Vol. 10. Blackwell Verlag GmbH Berlin. 2012b. Kapitel J *Deutsch Dermatol Ges.*, S. P4-17.
82. Kornek, T., Schäfer, I., Heyer, K., Reusch, M. and Augustin, M. Versorgungsmerkmale aktinischer Keratosen in dermatologischen Praxen, Vol. 10. Blackwell Verlag GmbH Berlin. 2012c. Kapitel J *Deutsch Dermatol Ges.*, S. P4-18.
83. Krawtchenko, N., Roewert-Huber, J., Ulrich, M. A randomised study of topical 5 % imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *13r 1 Den-natol.* 2007, 157 (suppl 2), 34–40.
84. KV Nordrhein. Die 100 häufigsten ICD-10-Schlüssel und Kurztexpte (nach Fachgruppen). 2012a [Zugriff: 17.12.2012]. URL: <http://www.kvno.de/downloads/verordnungen/>.
85. KV Nordrhein. Homepage der KV Nordrhein. 2012b [Zugriff: 17.12.2012]. URL: <http://www.kvno.de/40ueberUns/50hauptstelle/sicherst/index.html>.
86. Lauer-Fischer. WEBAPO Lauer-Taxe (Preis- und Produktstand: 01.01.2013). 2013 [Zugriff: 04.01.2013]. URL: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx> (Suchbegriff: Alacare).
87. Laufs, U., Böhm, M., Kroemer, H.K., Schüssel, K., Griese, N., Schulz, M. Strategies to improve drug adherence. *Dtsch Med Wochenschr.* 2011 (136), 1616–1621.
88. Lebwohl, M., Dinehart, S., Whiting, D., Lee, P.K., Tawfik, N., Jorizzo, J., Lee, J.H., Fox, T.L. Imiquimod 5 % cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2004, 50 (5), 714–721.
89. Lee, I.A., Maibach, H.I. Pharmionics in dermatology: a review of topical medication adherence. *Am J Clin Dermatol.* 2006, 7 (4), 231–236.

90. Lee, K., Weinstock, M. Prospective quality of life impact of actinic keratoses: observations from the veterans affairs topical tretinoin chemoprevention trial. *Acta Derm Venereol.* 2011, 91 (1), 101–102.
91. Lehmann, P. [Side effects of topical photodynamic therapy]. *Hautarzt.* 2007, 58 (7), 597–603.
92. LEO Pharma. Fachinformation Picato® 150 Mikrogramm/g Gel. 2012a.
93. LEO Pharma. Fachinformation Picato® 500 Mikrogramm/g Gel. 2012b.
94. Lichte, V., Dennenmoser, B., Dietz, K., Hafner, H.M., Schlagenhauff, B., Garbe, C., Fischer, J., Moehrle, M. Professional risk for skin cancer development in male mountain guides--a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010, 24 (7), 797–804.
95. MacKie, R.M. Awareness, knowledge and attitudes to basal cell carcinoma and actinic keratoses among the general public within Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004, 18 (5), 552–555.
96. Marks, R. The role of treatment of actinic keratoses in the prevention of morbidity and mortality due to squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1991, 127 (7), 1031–1033.
97. Marks, R. Epidemiology of non-melanoma skin cancer and solar keratoses in Australia: a tale of self-immolation in Elysian fields. *Australas J Dermatol.* 1997, 38 Suppl 1, S26.
98. Marks, R., Foley, P., Goodman, G., Hage, B.H., Selwood, T.S. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol.* 1986, 115 (6), 649–655.
99. Marks, R., Ponsford, M.W., Selwood, T.S., Goodman, G., Mason, G. Non-melanotic skin cancer and solar keratoses in Victoria. *Med J Aust.* 1983, 2 (12), 619–622.
100. Marks, R., Rennie, G., Selwood, T.S. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1988, 1 (8589), 795–797.
101. Massa, A., Alves, R., Amado, J., Matos, E., Sanches, M., Selores, M., Santos, C., Costa, V., Velho, G., Oliveira, M., Ferreira, E., Taveira, M., Silva, N.S., Granado, E., Lemos, A., Calheiros, J.M. [Prevalence of cutaneous lesions in Freixo de Espada a Cinta]. *Acta Med Port.* 2000, 13 (5-6), 247–254.
102. MEDA Pharma. Fachinformation Efudix®. 2009 [Zugriff: 18.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
103. MEDA Pharma. Fachinformation Aldara® 5 % Creme. 2010 [Zugriff: 18.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

104. Memon, A.A., Tomenson, J.A., Bothwell, J., Friedmann, P.S. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000, 142 (6), 1154–1159.
105. Mittelbronn, M.A., Mullins, D.L., Ramos-Caro, F.A., Flowers, F.P. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 1998, 37 (9), 677–681.
106. Miyachi, Y., Hayashi, N., Furukawa, F., Akamatsu, H., Matsunaga, K., Watanabe, S., Kawashima, M. Acne management in Japan: study of patient adherence. *Dermatology.* 2011, 223 (2), 174–181.
107. Mogensen, M., Jemec, G.B. Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies. *Dermatol Surg.* 2007, 33 (10), 1158–1174.
108. Morris, S., Cox, B., Bosanquet, N. Cost of skin cancer in England. *Eur J Health Econ.* 2009, 10 (3), 267–273.
109. Morton, C.A., Szeimies, R.M., Sidoroff, A., Braathen, L.R. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012.
110. Naldi, L., Chatenoud, L., Piccitto, R., Colombo, P., Placchesi, E.B., La, V.C. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: Results from the Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study, 2003-2004. *Arch Dermatol.* 2006, 142 (6), 722–726.
111. Neidecker, M.V., Davis-Ajami, M.L., Balkrishnan, R., Feldman, S.R. Pharmacoeconomic considerations in treating actinic keratosis. *Pharmacoeconomics.* 2009, 27 (6), 451–464.
112. O'Beirn, S.F., Judge, P., Urbach, F., MacCon, C.F., Martin, F. Skin Cancer in County Galway, Ireland. *Proceedings of the Sixth National Cancer Conference.* 1970, 6, 489–500.
113. Olsen, E.A., Abernethy, M.L., Kulp-Shorten, C., Callen, J.P., Glazer, S.D., Huntley, A., McCray, M., Monroe, A.B., Tschien, E., Wolf, J.E.J. 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.
114. Pearlman, D.L. Weekly pulse dosing: effective and comfortable topical 5-fluorouracil treatment of multiple facial actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1991, 25 (4), 665–667.
115. Penning-van Beest, F.J., Goettsch, W.G., Erkens, J.A., Herings, R.M. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther.* 2006, 28 (2), 236–242.

116. Peris, K., Micantonio, T., Piccolo, D., Fargnoli, M.C. Dermoscopic features of actinic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007, 5 (11), 970–976.
117. Persaud, A.N., Shamuelova, E., Sherer, D., Lou, W., Singer, G., Cervera, C., Lamba, S., Lebwohl, M.G. Clinical effect of imiquimod 5 % cream in the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2002, 47 (4), 553–556.
118. Pflugfelder, A., Welter, A.K., Leiter, U., Weide, B., Held, L., Eigentler, T.K., Dirschka, T., Stockfleth, E., Nashan, D., Garbe, C. Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3 % diclofenac in 2.5 % hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012, 26 (1), 48–53.
119. Pierre Fabre Dermo-Kosmetik. Fachinformation Airol® 0,05 % Lösung. 2007.
120. Pierre Fabre Dermo-Kosmetik. Fachinformation Airol® 0,05 % Creme. 2011.
121. Quaedvlieg, P.J., Tirsi, E., Thissen, M.R., Krekels, G.A. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol.* 2006, 16 (4), 335–339.
122. Quatresooz, P., Pierard-Franchimont, C., Paquet, P., Hubert, P., Delvenne, P., Pierard, G.E. Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol.* 2008, 18 (1), 6–10.
123. Robert Koch Institut. Internetseite des Robert Koch Instituts - Übersicht über Themenhefte. 2012a [Zugriff: 20.11.2012]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/Alle_Themenhefte/Themen_alle_node.html.
124. Robert Koch Institut. Krebsregister. 2012b [Zugriff: 20.11.2012]. URL: <http://www.krebsdaten.de>.
125. Roche. Fachinformation Vesanoid® 10 mg Weichkapseln. 2008.
126. Rossini, M., Bianchi, G., Di, M.O., Giannini, S., Minisola, S., Sinigaglia, L., Adami, S. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006, 17 (6), 914–921.
127. Rossi, R., Calzavara-Pinton, P.G., Giannetti, A., Peserico, A., Santucci, M., Vena, G.A., Lotti, T. Italian guidelines and therapeutic algorithm for actinic keratoses. *G Ital Dermatol Venereol.* 2009, 144 (6), 713–723.
128. Rossi, R., Mori, M., Lotti, T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2007, 46 (9), 895–904.
129. Röwert-Huber, J., Patel, M.J., Forschner, T., Ulrich, C., Eberle, J., Kerl, H., Sterry, W., Stockfleth, E. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 2007, 156 Suppl 3, 8–12.
130. Salasche, S.J. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000, 42 (1 Pt 2), 4–7.

131. Salasche, S.J., Levine, N., Morrison, L. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5 % topical imiquimod cream: An open-label trial. *J Am Acad Dermatol.* 2002, 47 (4), 571–577.
132. Schäfer, I., Augustin, M., Reusch, M., Spehr, C., Kornek, T. Prevalence and Risk Factors of Actinic Keratosis in Germany - Analysis of Multisource Data. [Accepted for publication]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012.
133. Schäfer, T., Merkl, J., Klemm, E., Wichmann, H.E., Ring, J. The epidemiology of nevi and signs of skin aging in the adult general population: Results of the KORA-survey 2000. *J Invest Dermatol.* 2006, 126 (7), 1490–1496.
134. Schwartz, R.A., Bridges, T.M., Butani, A.K., Ehrlich, A. Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008, 22 (5), 606–615.
135. Schwichtenberg, U. Aktinische Keratosen bald als Berufskrankheit anerkannt? 2012 [Zugriff: 15.12.2012]. URL: <http://www.weisserhautkrebs.de/aktuelles/singlenewsmeldung.php?newsid=20121115>.
136. Spirig Pharma. Fachinformation Alacare® 8 mg. 2012 [Zugriff: 20.08.2012]. 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).
137. Statistisches Bundesamt. Ausführliche Ergebnisse der 12. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. 2009 [Zugriff: 13.07.2012]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile.
138. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag zum Quartalsende, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland. 2012 [Zugriff: 13.11.2012]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12411-0020>.
139. Stiefel. Fachinformation Isotrex® Creme 0,05 %. 2010.
140. Stiefel. Fachinformation Isotrex® Gel. 2011.
141. Stockfleth, E. Squamous Cell Carcinoma In Situ. In: "*Managing skin cancer*", Vol. 1. Stockfleth, E., Rosen T, Shumack, S. Springer Verlag Berlin. 2010. Kapitel 4, S. 51-59.
142. Stockfleth, E., Ferrandiz, C., Grob, J.J., Leigh, I., Pehamberger, H., Kerl, H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol.* 2008, 18 (6), 651–659.
143. Stockfleth, E., Kerl, H. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2006, 16 (6), 599–606.

144. Stockfleth, E., Kerl, H., Zwingers, T., Willers, C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol.* 2011, 165 (5), 1101–1108.
145. Stockfleth, E., Meyer, T., Benninghoff, B., Salasche, S., Papadopoulos, L., Ulrich, C., Christophers, E. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5 % imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 2002a, 138 (11), 1498–1502.
146. 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, 1–23.
147. Stockfleth, E., Ulrich, C., Lange-Asschenfeldt, B., Kremer, H.J., Drecoll, U., Maus, J., Rowert-Huber, J. Treatment of multiple, multiform actinic keratoses on the head with imiquimod 5 % cream. *Eur J Dermatol.* 2009, 19 (4), 355–359.
148. Stockfleth, E., Ulrich, C., Meyer, T., Christophers, E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res.* 2002b, 160, 251–258.
149. Stratigos, A., Nikolaou, V., Kedicoglou, S., Antoniou, C., Stefanaki, I., Haidemenos, G., Katsambas, A.D. Melanoma/skin cancer screening in a Mediterranean country: results of the Euromelanoma Screening Day Campaign in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007, 21 (1), 56–62.
150. Szeimies, R.M., Gerritsen, M.J., Gupta, G., Ortonne, J.P., Serresi, S., Bichel, J., Lee, J.H., Fox, T.L., Alomar, A. Imiquimod 5 % cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol.* 2004, 51 (4), 547–555.
151. Tan, X., Feldman, S.R., Chang, J., Balkrishnan, R. Topical drug delivery systems in dermatology: a review of patient adherence issues. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012.
152. Ulrich, M., Stockfleth, E. Field treatment of actinic keratoses - focus on COX-2-inhibitors. *Actas Dermosifiliogr.* 2009, 100 Suppl 2, 55–58.
153. van Dijk, A., Slaper, H., den Outer, P.N., Morgenstern, O., Braesicke, P., Pyle, J.A., Garny, H., Stenke, A., Dameris, M., Kazantzidis, A., Tourpali, K., Bais, A.F. Skin Cancer Risks Avoided by the Montreal Protocol-Worldwide Modeling Integrating Coupled Climate-Chemistry Models with a Risk Model for UV. *Photochem Photobiol.* 2012.
154. Weinstock, M.A., Lee, K.C., Chren, M.M., Marcolivio, K. Quality of life in the actinic neoplasia syndrome: The VA Topical Tretinoin Chemoprevention (VATTC) Trial. *J Am Acad Dermatol.* 2009, 61 (2), 207–215.
155. Wheeland, R.G. The pitfalls of treating all actinic keratoses as squamous cell carcinomas. *Semin Cutan Med Surg.* 2005, 24 (3), 152–154.

156. Wick, J. Adherence Issues in Elderly Patients. 2011 [Zugriff: 28.12.2012]. URL: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/January2011/RxFocus-0111>.
157. Williams, H.S.D.N.C.J.E. Epidemiology of skin diseases in Europe. *Eur J Dermatol.* 2006.
158. Winnick, S., Lucas, D.O., Hartman, A.L., Toll, D. How do you improve compliance? *Pediatrics.* 2005, 115 (6), e718.
159. World Health Organisation. Adherence to Long Term Therapies Evidence for Action. 2003 [Zugriff: 08.08.2012]. URL: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.
160. Yantsos, V.A., Conrad, N., Zabawski, E., Cockerell, C.J. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg.* 1999, 18 (1), 3–14.
161. Yentzer, B.A., Ade, R.A., Fountain, J.M., Clark, A.R., Taylor, S.L., Fleischer, A.B.J., Feldman, S.R. Simplifying regimens promotes greater adherence and outcomes with topical acne medications: a randomized controlled trial. *Cutis.* 2010, 86 (2), 103–108.
162. Yentzer, B., Hick, J., Williams, L., Inabinet, R., Wilson, R., Camacho, F.T., Russell, G.B., Feldman, S.R. Adherence to a topical regimen of 5-fluorouracil, 0.5 %, cream for the treatment of actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 2009, 145 (2), 203–205.
163. Yu, R.C., Pryce, D.W., Macfarlane, A.W., Stewart, T.W. A histopathological study of 643 cutaneous horns. *Br J Dermatol.* 1991, 124 (5), 449–452.
164. Zaghoul, S.S., Goodfield, M.J.D. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Arch Dermatol.* 2004, 140 (4), 408–414.
165. Zalaudek, I., Kreusch, J., Giacomel, J., Ferrara, G., Catricala, C., Argenziano, G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010, 63 (3), 377–386.
166. Zouboulis, C.C., Rohrs, H. [Cryosurgical treatment of actinic keratoses and evidence-based review]. *Hautarzt.* 2005, 56 (4), 353–358.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Behandlung der AK ausschließlich an Gesicht und Kopfhaut				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	kontinuierlich 1x täglich jeweils eine Einzeldosis-Tube je Behandlungsfeld	1 – 2	3
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	kontinuierlich 2x täglich jeweils 0,5 g Gel je Behandlungsfeld	1 – 2	60 - 90
Behandlung der AK ausschließlich an Stamm und Extremitäten				
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	kontinuierlich 1x täglich jeweils eine Einzeldosis-Tube je Behandlungsfeld	1 – 2	2
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	kontinuierlich 2x täglich jeweils 0,5 g Gel je Behandlungsfeld	1 – 2	60 – 90

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Behandlung der AK sowohl an Gesicht und Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen sowohl im Gesicht und auf der Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten	kontinuierlich 1x täglich jeweils eine Einzeldosis-Tube je Behandlungsfeld	0-2*	3
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)		kontinuierlich 1x täglich jeweils eine Einzeldosis-Tube je Behandlungsfeld	0-2*	2
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen sowohl im Gesicht und auf der Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten	kontinuierlich 2x täglich jeweils 0,5 g Gel je Behandlungsfeld	1 – 4	60 – 90
Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		
* Die Summe aus beiden Behandlungen ist mindestens 1 und maximal 4. Die Behandlungszahl 0, d.h. die Behandlung wird nicht durchgeführt, kann sich für eine Zweitlokalisierung ergeben, wenn die Therapie der Erstlokalisierung nicht erfolgreich war.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ergebnisse der Analysen in Modul 4 zu Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen haben ergeben, dass im Falle der Behandlung der AK die Population der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem, als beträchtlich eingestuften Zusatznutzen, der gesamten Zielpopulation entspricht. Deshalb ist die Darstellung der Kosten für die Zielpopulation mit der Darstellung der Kosten für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamen, als beträchtlich eingestuften Zusatznutzen identisch.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) gewählt (siehe Abschnitt 3.1.1). Mit diesem Wirkstoff ist derzeit nur ein Präparat - Solaraze® - zur Behandlung der AK bei Erwachsenen in Deutschland zugelassen (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2012). Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wird bei der Behandlung der AK sowohl für Gesicht und Kopfhaut, als auch für Stamm und Extremitäten angewendet.

Die oben aufgeführten Informationen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Almirall Hermal 2012; LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b).

Zur Bestimmung des Behandlungsmodus und der jeweiligen Therapiedauer sind insbesondere wegen der unterschiedlichen zugelassenen Dosierungen von Ingenolmebutat Gel drei Patientengruppen zu unterscheiden:

1. Patienten mit AK ausschließlich an Gesicht und Kopfhaut.
2. Patienten mit AK ausschließlich an Stamm und Extremitäten.
3. Patienten mit AK gleichzeitig sowohl an Gesicht und Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten.

Zur Bestimmung der Anzahl der Behandlungen müssen verschiedene Aspekte berücksichtigt werden.

Für die ersten beiden Gruppen gilt:

1. Ein AK Patient besitzt AK Läsion(en) in einem Behandlungsfeld, das einmalig therapiert wird und vollständig abheilt. Sofern es nicht zu einer vollständigen Abheilung kommt, wird davon ausgegangen, dass im Fall von Ingenolmebutat Gel auf eine andere der zahlreichen Therapieoptionen zur Behandlung der AK zurückgegriffen wird, da eine wiederholte Behandlung mit Ingenolmebutat Gel noch nicht klinisch untersucht wurde (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b). In beiden Fällen wird nur 1 Behandlung für ein Behandlungsfeld pro Patient pro Jahr benötigt.
2. Die Dosierung sowohl von Ingenolmebutat Gel als auch von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ist auf ein Areal von 25 cm² standardisiert (Almirall Hermal 2012; LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b). Veröffentlichungen zeigen, dass bei Patienten mehrere Läsionen auftreten können (Bernard 2008; Naldi 2006) (siehe Abschnitt 3.2.1). Dabei ist nicht auszuschließen, dass diese Läsionen auf verschiedene Behandlungsfelder verteilt sind. Wenn diese Behandlungsfelder auf derselben Lokalisation (Gesicht und Kopfhaut bzw. Stamm und Extremitäten) angesiedelt sind, geht man davon aus, dass es zu 2 sukzessiv durchgeführten Behandlungen führt, da eine gleichzeitige Behandlung für Ingenolmebutat Gel laut Fachinformation noch nicht untersucht wurde (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b).
3. Ebenfalls zu 2 Behandlungen pro Patient pro Jahr kann es dann kommen, wenn ein Patient eine erfolgreiche Behandlung abgeschlossen hat, jedoch innerhalb eines Jahres

ein Neu- oder Wiederauftreten von AK Läsion(en) aufweist und erneut behandelt werden muss. Generell wird die erneute Behandlung eines Behandlungsfeldes mit dem gleichen Therapieansatz erwogen, wenn zunächst eine vollständige Abheilung erreicht werden kann, die Erkrankung aber erneut auftritt. Somit kann es zu 2 Behandlungen innerhalb eines Jahres kommen.

4. Insgesamt wird für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) von einem identischen Behandlungsmodus in diesen Situationen ausgegangen, um Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Damit wird insgesamt davon ausgegangen, dass wenn die AK ausschließlich in der Lokalisation Gesicht und Kopfhaut bzw. Stamm und Extremitäten angesiedelt sind, die Patienten ein bis zwei Behandlungen pro Jahr erhalten.

Wenn Patienten an AK sowohl im Bereich Gesicht/Kopfhaut als gleichzeitig auch im Bereich Stamm/Extremitäten erkrankt sind (Gruppe 3 oben), werden folgende Aspekte berücksichtigt:

1. Die Therapie der AK wird bei einer der beiden Lokalisationen begonnen. Sofern die AK Läsionen auf diesem Behandlungsfeld vollständig abheilen, wird sequentiell eine Therapie auf dem zweiten Behandlungsfeld an der anderen Lokalisation begonnen. In diesem Fall erhielte der Patient jeweils eine Behandlung für die beiden Lokalisationen. Sofern es bei der ersten Behandlung nicht zu einer vollständigen Abheilung kommt, wird davon ausgegangen, dass im Fall von Ingenolmebutat Gel bereits für das zweite Areal auf eine andere der zahlreichen Therapieoptionen zur Behandlung der AK zurückgegriffen wird, da eine wiederholte Behandlung mit Ingenolmebutat Gel noch nicht klinisch untersucht wurde (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b). In diesem Fall wird nur eine Behandlung benötigt, entweder für die Lokalisation Gesicht und Kopfhaut oder Stamm und Extremitäten, je nach der Therapieentscheidung des Arztes.
2. Sofern bei beiden Lokalisationen bei der ersten Behandlung vollständige Abheilung erreicht werden konnte, kann die entsprechende Lokalisation innerhalb eines Jahres bei neu- oder wiederaufgetretenen AK Läsion(en) erneut behandelt werden. In diesen Fällen wird für beide Lokalisationen eine zweite Behandlung erwogen.
3. Insgesamt wird für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) von einem identischen Behandlungsmodus in diesen Situationen ausgegangen, um Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Damit wird für Patienten mit AK an beiden Lokalisationen insgesamt davon ausgegangen, dass theoretisch mindestens eine bis zu maximal vier Behandlungen innerhalb eines Jahres möglich sind. In Abhängigkeit von der Therapieentscheidung des Arztes mit welcher

Lokalisation die Therapie begonnen wird, kann bei einer Behandlung Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) oder Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) gegeben werden.

Die Behandlungsdauer pro Behandlung für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ist laut Fachinformation 60 - 90 Tage, wobei nach Fachinformation die beste Wirksamkeit am oberen Rand dieser Dauer liegt (Almirall Hermal 2012). Für Ingenolmebutat Gel liegt laut Fachinformation die empfohlene Behandlungsdauer für AK im Gesicht und auf der Kopfhaut bei drei Tagen pro Behandlung (LEO Pharma 2012a), für AK an Stamm und Extremitäten bei zwei Tagen pro Behandlung (LEO Pharma 2012b).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<i>Behandlung der AK ausschließlich an Gesicht und Kopfhaut</i>		
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht- hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	1 Behandlung: 3 2 Behandlungen: 6
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht- hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	1 Behandlung: 60 - 90 2 Behandlungen: 120 - 180
<i>Behandlung der AK ausschließlich an Stamm und Extremitäten</i>		
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht- hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	1 Behandlung: 2 2 Behandlungen: 4
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht- hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	1 Behandlung: 60 - 90 2 Behandlungen: 120 - 180

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Behandlung der AK sowohl an Gesicht und Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten		
<p>Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)</p> <p>Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)</p>	<p>Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht- hypertrophen Aktinischen Keratosen sowohl im Gesicht und auf der Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten</p>	<p>Fall 1 (maximale Therapieabfolge pro Jahr: 1. Gesicht/Kopfhaut, 2. Stamm/Extremitäten, 3. Gesicht/Kopfhaut 4. Stamm/Extremitäten)</p> <p>1 Behandlung: 3 2 Behandlungen: 5 3 Behandlungen: 8 4 Behandlungen: 10</p> <p>Fall 2 (maximale Therapieabfolge pro Jahr: 1. Stamm/Extremitäten, 2. Gesicht/Kopfhaut, 3. Stamm/Extremitäten, 4. Gesicht/Kopfhaut)</p> <p>1 Behandlung: 2 2 Behandlungen: 5 3 Behandlungen: 7 4 Behandlungen: 10</p>
<p>Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)</p>	<p>Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht- hypertrophen Aktinischen Keratosen sowohl im Gesicht und auf der Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten</p>	<p>1 Behandlung: 60 - 90 2 Behandlungen: 120 - 180 3 Behandlungen: 180 - 270 4 Behandlungen: 240 - 360</p>
Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen		
<p>Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)</p>	<p>Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht- hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut</p>	<p>Keine Abweichung in den Behandlungstagen zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p>
<p>Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)</p>	<p>Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht- hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten</p>	<p>Keine Abweichung in den Behandlungstagen zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p>

Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Behandlung der AK ausschließlich an Gesicht und Kopfhaut</i>	
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	1 Behandlung: 210 µg Ingenolmebutat 2 Behandlungen: 420 µg Ingenolmebutat
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	1 Behandlung: 60 g – 90 g Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 2 Behandlungen: 120 g – 180 g Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)
<i>Behandlung der AK ausschließlich an Stamm und Extremitäten</i>	
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	1 Behandlung: 470 µg Ingenolmebutat 2 Behandlungen: 940 µg Ingenolmebutat
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	1 Behandlung: 60 g – 90 g Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 2 Behandlungen: 120 g – 180 g Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Behandlung der AK sowohl an Gesicht und Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten	
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH) und Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Fall 1 (maximale Therapieabfolge pro Jahr 1. Gesicht/Kopfhaut, 2. Stamm/Extremitäten, 3. Gesicht/Kopfhaut, 4. Stamm/Extremitäten) 1 Behandlung: 210 µg Ingenolmebutat 2 Behandlungen: 210 µg +470 µg=680 µg Ingenolmebutat 3 Behandlungen: 210 µg +470 µg+210 µg=890 µg Ingenolmebutat 4 Behandlungen: 210 µg +470 µg+210 µg+470 µg = 1360 µg Ingenolmebutat Fall 2 (maximale Therapieabfolge pro Jahr 1. Stamm/Extremitäten, 2. Gesicht/Kopfhaut, 3. Stamm/Extremitäten , 4. Gesicht/Kopfhaut) 1 Behandlung: 470 µg Ingenolmebutat 2 Behandlungen: 470 µg +210 µg=670 µg Ingenolmebutat 3 Behandlungen: 470 µg +210 µg+470 µg = 1150 µg Ingenolmebutat 4 Behandlungen: 470 µg +210 µg+470 µg +210 µg = 1360 µg Ingenolmebutat
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	1 Behandlung: 60 g – 90 g Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 2 Behandlungen: 120 g – 180 g Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 3 Behandlung: 180 g – 270 g Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 4 Behandlungen: 240 g – 360 g Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Weder für Ingenolmebutat Gel noch für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) sind definierte Tagesdosen (DDD) festgelegt (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIDO) 2012). Deshalb wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch anhand der Angaben der jeweiligen Fachinformation berechnet:

Jahresdurchschnittsverbrauch Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g und 500 Mikrogramm / g)

Für die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g und 500 Mikrogramm / g) sind ausweislich der Fachinformationen je nach Lokalisation der AK unterschiedliche Dosierungen und Behandlungsdauern vorgesehen (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b).

Für die Behandlung von AK im Gesicht und auf der Kopfhaut wird der Inhalt einer Einzeldosis-Tube an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils einmal täglich auf die Behandlungsfläche von 25 cm² aufgetragen (LEO Pharma 2012a). Der Wirkstoffgehalt einer Einzeldosis-Tube beträgt 70 µg Ingenolmebutat in 0,47 g Gel. Für den Jahresdurchschnittsverbrauch der Behandlung von AK im Gesicht oder auf der Kopfhaut sind folgende Szenarien möglich:

1 Behandlung

70 µg * 3 Tage * 1 Behandlung = 210 µg Jahresverbrauch

2 Behandlungen

70 µg * 3 Tage * 2 Behandlungen = 420 µg Jahresverbrauch

Für die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) an Stamm und Extremitäten wird der Inhalt einer Einzeldosis-Tube an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils einmal täglich auf die betroffene Stelle aufgetragen (LEO Pharma 2012b). Der Wirkstoffgehalt einer Einzeldosis-Tube beträgt 235 µg Ingenolmebutat in 0,47 g Gel. Für den Jahresdurchschnittsverbrauch der Behandlung von AK an Stamm und Extremitäten sind folgende Szenarien möglich:

1 Behandlung

235 µg * 2 Tage * 1 Behandlung = 470 µg Jahresverbrauch

2 Behandlungen

235 µg * 2 Tage * 2 Behandlungen = 940 µg Jahresverbrauch

Sofern Patienten an beiden Lokalisationen (sowohl Gesicht/Kopfhaut als auch Stamm/Extremitäten) betroffen sind, werden die Werte entsprechend des jeweiligen Therapieschemas addiert.

Jahresdurchschnittsverbrauch Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)

Gemäß Fachinformation soll für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) eine 5x5 cm große Hautfläche zweimal täglich mit jeweils 0,5 g behandelt werden (Almirall Hermal 2012). Dies ergibt einen täglichen Bedarf von 1 g Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für eine 25 cm² große Hautfläche. Die Behandlungsdauer beträgt laut Fachinformation 60 bis 90 Tage, wobei eine höhere Wirkung am oberen Ende dieses Zeitraums erwartet wird (Almirall Hermal

2012). Für den Jahresdurchschnittsverbrauch der Behandlung sind folgende Szenarien möglich:

1 Behandlung

1 g * 1 Behandlung * (60 – 90 Tage) = 60 – 90 g Jahresverbrauch

2 Behandlungen

1 g * 2 Behandlungen * (60 – 90 Tage) = 120 – 180 g Jahresverbrauch

3 Behandlungen

1 g * 3 Behandlungen * (60 – 90 Tage) = 180 – 270 g Jahresverbrauch

4 Behandlungen

1 g * 4 Behandlungen * (60 – 90 Tage) = 240 – 360 g Jahresverbrauch

Eine qualitätsgesicherte Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) gemäß der Fachinformation erfolgt, wenn zweimal täglich mit 0,5 g auf 25 cm² an mindestens 60 bis maximal 90 aufeinander folgenden Tagen behandelt wird (Almirall Hermal 2012). Hieraus ergibt sich ein Mindestverbrauch pro Behandlungsfeld von 60 g (60 Tage * 1 g pro Tag). Ein solcher ist mit der 50 g Tube von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) nicht abgedeckt. Um Fachinformations-konform behandeln zu können, bedarf es deshalb für jede Behandlung mindestens einer 90 g Tube (101,31 €) oder zweier 50 g Tuben (2 * 60,30 € = 120,60 €) (Lauer-Fischer 2013). Die 90 g Tube ist somit die kostengünstigere Behandlungsvariante.

3.3.2 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^a
<i>Behandlung der AK ausschließlich an Gesicht und Kopfhaut</i>		
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato [®] ; LEO Pharma GmbH)	139,75 € (Picato [®] 150 Mikrogramm / g Gel, 3 Einzeldosis-Tuben; jede Tube à 0,47 g Gel)	121,68 €
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®] ; Almirall Hermal GmbH)	72,45 € (Solaraze [®] 3 % Gel, 1 Tube à 50 g)	60,30 €
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®] ; Almirall Hermal GmbH)	121,76 € (Solaraze [®] 3 % Gel, 1 Tube à 90 g)	101,31 €
<i>Behandlung der AK ausschließlich an Stamm und Extremitäten</i>		
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato [®] ; LEO Pharma GmbH)	159,85 € (Picato [®] 500 Mikrogramm / g Gel, 2 Einzeldosis-Tuben; jede Tube à 0,47 g Gel)	139,24 €
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®] ; Almirall Hermal GmbH)	72,45 € (Solaraze [®] 3 % Gel, 1 Tube à 50 g)	60,30 €
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®] ; Almirall Hermal GmbH)	121,76 € (Solaraze [®] 3 % Gel, 1 Tube à 90 g)	101,31 €
<i>Behandlung der AK sowohl an Gesicht und Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten</i>		
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato [®] ; LEO Pharma GmbH)	139,75 € (Picato [®] 150 Mikrogramm / g Gel, 3 Einzeldosis-Tuben; jede Tube à 0,47 g Gel)	121,68 €
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato [®] ; LEO Pharma GmbH)	159,85 € (Picato [®] 500 Mikrogramm / g Gel, 2 Einzeldosis-Tuben; jede Tube à 0,47 g Gel)	139,24 €
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®] ; Almirall Hermal GmbH)	72,45 € (Solaraze [®] 3 % Gel, 1 Tube à 50 g)	60,30 €
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®] ; Almirall Hermal GmbH)	121,76 € (Solaraze [®] 3 % Gel, 1 Tube à 90 g)	101,31 €
^a Siehe zur Festlegung des Apothekenrabattes gemäß § 130 die Erläuterung im Text		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis in der jeweiligen Konzentration gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) (§ 130 und § 130a SGB V). Die Höhe des Rabattes gemäß § 130 SGB V für das Jahr 2013 steht derzeit (Stand: 03.01.2013) noch nicht fest, da die Verhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband und der Bundesvereinigung der Deutschen Apothekerverbände gescheitert sind und die Schiedsstelle angerufen worden ist (GKV-Spitzenverband 2012). Bisher ist noch keine Übergangslösung festgelegt worden. Von Seiten der Apothekerverbände wird eine Übergangslösung auf dem alten Niveau bei 1,75 € (vor 2011) gesehen, während der GKV-Spitzenverband einen Ausgangspunkt von 2,05 € sieht und mit einer Übergangslösung von 1,90 € einverstanden wäre (Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) 2012; GKV-Spitzenverband 2012). In der Lauer-Taxe wird für das Produkt Solaraze® (Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)) für den Apothekenrabatt ein Wert von 1,75 € angegeben (Stand der Taxe: 01.01.2013) (siehe Lauer-Fischer 2013), welcher im Rahmen dieses Dossiers zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten herangezogen wird. Sofern ein Apothekenrabatt über diesem Wert (1,75 €) festgelegt würde, wären die der GKV entstehenden Kosten geringer. Damit führt das gewählte Vorgehen eher zu einer Überschätzung der Kosten für die GKV.

Für die Berechnung der Kosten wurden alle Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g und 500 Mikrogramm / g) und der Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) herangezogen.

Kostenberechnung Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) für die Lokalisation Gesicht und Kopfhaut

Laut Festlegung des pU beträgt der Apothekenabgabepreis für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) zur Behandlung der AK in Gesicht und auf der Kopfhaut 139,75 € (Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) 2012). Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

16,32 € Rabatt¹ für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V (§ 130a SGB V)

1,75 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V (§ 130 SGB V)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 121,68 €.

¹ Berechnet sich aus 16 % Rabatt auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers von 102,00 €

Kostenberechnung Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) für die Lokalisation Stamm und Extremitäten

Laut Festlegung des pU beträgt der Apothekenabgabepreis für Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) zur Behandlung der AK an Stamm und Extremitäten 159,85 € (Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) 2012). Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

18,86 € Rabatt² für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V (§ 130a SGB V)

1,75 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V (§ 130 SGB V)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 139,24 €.

Kostenberechnung Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurden alle verfügbaren Handelsformen (Lauer-Fischer 2013) auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten aufgeführt und berechnet (siehe Tabelle 3-15). Produkte, die sich außer Vertrieb befinden, werden nicht berücksichtigt.

Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), 50 g

Gemäß Lauer-Taxe beträgt der Apothekenabgabepreis 72,45 € (Lauer-Fischer 2013). Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

10,40 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V (§ 130a SGB V) (Lauer-Fischer 2013)

1,75 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V (§ 130 SGB V) (Lauer-Fischer 2013)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 60,30 €.

² Berechnet sich aus 16 % Rabatt auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers von 117,90 €

Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), 90 g

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 121,76 € (Lauer-Fischer 2013), folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

18,70 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V (§ 130a SGB V) (Lauer-Fischer 2013)

1,75 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V (§ 130 SGB V) (Lauer-Fischer 2013)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 101,31 €.

Da für eine Behandlung eines Behandlungsfeldes gemäß Fachinformation zwischen 60 und 90 g benötigt werden (siehe Abschnitt 3.3.2), werden dafür entweder zwei 50 g Packungen (GKV-Kosten: 2*60,30 € = 120,60 €) oder eine 90 g Packung (GKV-Kosten: 101,31 €) benötigt. Die Berechnung der Kosten für die GKV wird im Weiteren anhand der günstigeren Behandlungsoption (90 g Packung) für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) durchgeführt.

3.3.3 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Behandlung der AK ausschließlich an Gesicht und Kopfhaut				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Behandlung der AK ausschließlich an Stamm und Extremitäten				
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Behandlung der AK sowohl an Gesicht und Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen sowohl im Gesicht und auf der Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen sowohl im Gesicht und auf der Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen sowohl im Gesicht und auf der Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran. Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fach- und Gebrauchsinformation für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g und 500 Mikrogramm / g) sowie die Fachinformation für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) auf Vorgaben und Empfehlungen des jeweiligen Herstellers hin untersucht (Almirall Hermal 2012; LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b). Als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden solche Vorgaben und Empfehlungen betrachtet, die die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV nach sich ziehen.

Sowohl bei Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g und 150 Mikrogramm / g) als auch bei Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben, die regelhaft zu erbringen sind (Almirall Hermal 2012; LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b).

Die Grundpauschale für Hautärzte bzw. alternativ die Versichertenpauschale für Hausärzte werden bei der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht berücksichtigt. Man kann davon ausgehen, dass es hinsichtlich der Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g und 500 Mikrogramm / g) oder Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) keine prinzipiellen Unterschiede in der Konsultation eines Haus- oder Hautarztes gibt. Eine Studie zur Untersuchung der Auswirkungen des gesetzlichen Hautkrebsscreenings auf die dermatologischen Praxen im Jahr 2011 ergab, dass 9 % der Patienten mit einer Verdachtsdiagnose vom Hausarzt zum Dermatologen mit dem Auftrag eines Hautkrebsscreenings, 17 % ohne Verdachtsdiagnose überwiesen wurden und 74 % suchten den Dermatologen direkt auf (Kornek 2012b; Kornek 2012c). Es wurde deshalb davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patienten mit AK sich bereits aufgrund ihrer Erkrankung in Behandlung befindet oder ein Hautkrebsscreening zur Diagnostik durchgeführt

wurde und somit die Abrechnung der genannten Pauschalen nicht originär durch die Verschreibung von Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g und 500 Mikrogramm / g) bzw. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ausgelöst wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie oben begründet, sind den Fach- und Gebrauchsinformationen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen (Almirall Hermal 2012; LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b). Als „zusätzlich notwendig“ werden solche Vorgaben und Empfehlungen betrachtet, die die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV nach sich ziehen und die durch die Gabe des Arzneimittels erforderlich werden.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Behandlung der AK ausschließlich an Gesicht und Kopfhaut				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Behandlung der AK ausschließlich an Stamm und Extremitäten				
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Behandlung der AK sowohl an Gesicht und Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen sowohl im Gesicht und auf der Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g	Erwachsene Patienten mit nicht-	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
(Picato®; LEO Pharma GmbH)	hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen sowohl im Gesicht und auf der Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten			
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen sowohl im Gesicht und auf der Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		

3.3.4 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.3 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a (in Mio.)
<i>Behandlung der AK ausschließlich an Gesicht und Kopfhaut</i>			
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato [®] ; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	121,68 (eine Behandlung) 243,36 (zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 1 Behandlung: 129,4 2 Behandlungen: 258,8 Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 1 Behandlung: 336,4 2 Behandlungen: 672,8
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®] ; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	101,31 (eine Behandlung) 202,62 (zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 1 Behandlung: 107,7 2 Behandlungen: 215,5 Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 1 Behandlung: 280,1 2 Behandlungen: 560,2
<i>Behandlung der AK ausschließlich an Stamm und Extremitäten</i>			
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato [®] ; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	139,24 (eine Behandlung) 278,48 (zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 1 Behandlung: 16,3 2 Behandlungen: 32,5 Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 1 Behandlung: 42,3 2 Behandlungen: 84,5
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®] ; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	101,31 (eine Behandlung) 202,62 (zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 1 Behandlung: 11,8 2 Behandlungen: 23,6 Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 1 Behandlung: 30,8 2 Behandlungen: 61,5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (in Mio.)
Behandlung der AK sowohl an Gesicht und Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten			
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato [®] ; LEO Pharma GmbH) und Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato [®] ; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen sowohl im Gesicht und auf der Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten	Fall 1 (Therapiereihenfolge 1. Gesicht/Kopfhaut, 2. Stamm/Extremitäten, 3. Gesicht/Kopfhaut, 4. Stamm/Extremitäten) 121,68 (eine Behandlung) 260,92 (zwei Behandlungen) 382,60 (drei Behandlungen) 521,84 (vier Behandlungen) Fall 2 (Therapiereihenfolge 1. Stamm/Extremitäten, 2. Gesicht/Kopfhaut, 3. Stamm/Extremitäten, 4. Gesicht/Kopfhaut) 139,24 (eine Behandlung) 260,92 (zwei Behandlungen) 400,16 (drei Behandlungen) 521,84 (vier Behandlungen)	Fall 1 Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 1 Behandlung: 25,5 2 Behandlungen: 54,8 3 Behandlungen: 80,3 4 Behandlungen: 109,5 Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 1 Behandlung: 66,4 2 Behandlungen: 142,4 3 Behandlungen: 208,8 4 Behandlungen: 284,8 Fall 2 Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 1 Behandlung: 29,2 2 Behandlungen: 54,8 3 Behandlungen: 83,9 4 Behandlungen: 109,5 Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 1 Behandlung: 76,0 2 Behandlungen: 142,4 3 Behandlungen: 218,4 4 Behandlungen: 284,8
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®] ; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen sowohl im Gesicht und auf der Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten	101,31 (eine Behandlung) 202,62 (zwei Behandlungen) 303,93 (drei Behandlungen) 405,24 (vier Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 1 Behandlung: 21,3 2 Behandlungen: 42,5 3 Behandlungen: 63,8 4 Behandlungen: 85,1 Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 1 Behandlung: 55,3 2 Behandlungen: 110,6 3 Behandlungen: 165,9 4 Behandlungen: 221,1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (in Mio.)
Behandlung der AK an allen Lokalisationen^b			
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato [®] ; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im (alle Lokalisationen)	121,68 (eine Behandlung) 243,36 (zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 1 Behandlung je Lokalisation: 200,4 2 Behandlungen je Lokalisation: 400,8
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato [®] ; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im (alle Lokalisationen)	139,24 (eine Behandlung) 278,48 (zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 1 Behandlung je Lokalisation: 521,1 2 Behandlungen je Lokalisation: 1.042,2
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®] ; Almirall Hermal GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im (alle Lokalisationen)	101,31 (eine Behandlung) 202,62 (zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (Augustin 2011): 1 Behandlung je Lokalisation: 162,1 2 Behandlungen je Lokalisation: 324,2 Prävalenz nach Guther (Guther 2011): 1 Behandlung je Lokalisation: 421,4 2 Behandlungen je Lokalisation: 842,9
Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen			
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g (Picato [®] ; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut	Keine Abweichung in den Jahrestherapiekosten zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	
Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm / g (Picato [®] ; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene Patienten mit nicht- hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	Keine Abweichung in den Jahrestherapiekosten zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
b: In diesem Abschnitt werden die Therapiekosten für die Behandlung der AK an ausschließlich Gesicht und Kopfhaut, ausschließlich Stamm und Extremitäten und sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten addiert. Dies entspricht der Summe der im oberen Teil der Tabelle ausgewiesenen Kosten unter der Annahme, dass jede Lokalisation mindestens einmal mit dem jeweiligen Therapeutikum behandelt wird.			

Wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben müssten für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), Fachinformations-konform pro Patient entweder eine 90 g Packung oder zwei 50 g Packungen verschrieben werden. Da eine 90 g Packung (GKV-Kosten = 101,31 €) im Vergleich zu zwei 50 g Packungen (GKV-Kosten = 120,60 €) die kostengünstigere Variante darstellt, werden die Jahrestherapiekosten anhand der Preise der 90 g Packung berechnet.

Die folgende Berechnung geht davon aus, dass jeweils 100 % der betreffenden Zielpopulation mit der betreffenden Therapiealternative behandelt werden. Dies überschätzt die tatsächlich für diese Therapie entstehenden Kosten stark. Die Berechnung erfolgt jeweils für die verschiedenen Szenarien zur Anzahl der Behandlungen pro Jahr und die beiden Abschätzungen bezüglich der Prävalenzraten nach Augustin und Guther (Augustin 2011; Guther 2011). Die Berechnung der Kosten ist für die drei Gruppen in den folgenden Tabellen aufgeführt (für die Lokalisation ausschließlich Gesicht und Kopfhaut in Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21, für die Lokalisation ausschließlich Stamm und Extremitäten in

Tabelle 3-22 und Tabelle 3-23 und für die AK Patienten, die an beiden Lokalisationen, sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten, betroffen sind in Tabelle 3-24, Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26). Die Berechnung erfolgt anhand der Formel:

Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population = Jahrestherapiekosten pro Patient bei einer Anzahl von n Behandlungen * Anzahl der Patienten (GKV-Population).

AK Patienten, betroffen ausschließlich an Gesicht/Kopfhaut

Tabelle 3-20: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) (Lokalisation Gesicht und Kopfhaut, maximale theoretische Kosten)

Anzahl der Behandlungen pro Jahr (n)	Jahrestherapiekosten pro Patient bei n Behandlungen	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Augustin (1.063.369 Patienten)	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Guther (2.764.759 Patienten)
1	121,68 €	129.390.740 €	336.415.875 €
2	243,36 €	258.781.480 €	672.831.750 €

Tabelle 3-21: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Lokalisation Gesicht und Kopfhaut, maximale theoretische Kosten)

Anzahl der Behandlungen pro Jahr (n)	Jahrestherapiekosten pro Patient bei n Behandlungen	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Augustin (1.063.369 Patienten)	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Guther (2.764.759 Patienten)
1	101,31 €	107.729.913 €	280.097.734 €
2	202,62 €	215.459.827 €	560.195.469 €

AK Patienten, betroffen ausschließlich an Stamm/Extremitäten

Tabelle 3-22: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) (Lokalisation Stamm und Extremitäten, maximale theoretische Kosten)

Anzahl der Behandlungen pro Jahr (n)	Jahrestherapiekosten pro Patient bei n Behandlungen	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Augustin (116.762 Patienten)	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Guther (303.581 Patienten)
1	139,24 €	16.257.941 €	42.270.618 €
2	278,48 €	32.515.882 €	84.541.237 €

Tabelle 3-23: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Lokalisation Stamm und Extremitäten, maximale theoretische Kosten)

Anzahl der Behandlungen pro Jahr (n)	Jahrestherapiekosten pro Patient bei n Behandlungen	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Augustin (116.762 Patienten)	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Guther (303.581 Patienten)
1	101,31 €	11.829.158 €	30.755.791 €
2	202,62 €	23.658.316 €	61.511.582 €

AK Patienten, betroffen sowohl an Gesicht/Kopfhaut als auch an Stamm/Extremitäten

Fall 1 (sequentielle Abfolge der Therapien: 1. Gesicht/Kopfhaut, 2. Stamm/Extremitäten, 3. Gesicht/Kopfhaut, 4. Stamm/Extremitäten):

Tabelle 3-24: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Ingenolmebutat Gel (Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten, maximale theoretische Kosten, Fall 1)

Anzahl der Behandlungen pro Jahr (n)	Jahrestherapiekosten pro Patient bei n Behandlungen	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Augustin (209.894 Patienten)	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Guther (545.724 Patienten)
1	121,68 €	25.539.902 €	66.403.696 €
2	260,92 €	54.765.542 €	142.390.306 €
3	382,60 €	80.305.444 €	208.794.002 €
4	521,84 €	109.531.085 €	284.780.612 €

Fall 2 (sequentielle Abfolge der Therapien: 1. Stamm/Extremitäten, 2. Gesicht/Kopfhaut, 3. Stamm/Extremitäten, 4. Gesicht/Kopfhaut):

Tabelle 3-25: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Ingenolmebutat Gel (Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten, maximale theoretische Kosten, Fall 2)

Anzahl der Behandlungen pro Jahr (n)	Jahrestherapiekosten pro Patient bei n Behandlungen	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Augustin (209.894 Patienten)	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Guther (545.724 Patienten)
1	139,24 €	29.225.641 €	75.986.610 €
2	260,92 €	54.765.542 €	142.390.306 €
3	400,16 €	83.991.183 €	218.376.916 €
4	521,84 €	109.531.085 €	284.780.612 €

Tabelle 3-26: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten, maximale theoretische Kosten)

Anzahl der Behandlungen pro Jahr (n)	Jahrestherapiekosten pro Patient bei n Behandlungen	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Augustin (209.894 Patienten)	Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population mit der Prävalenz-Schätzung nach Guther (545.724 Patienten)
1	101,31 €	21.264.361 €	55.287.298 €
2	202,62 €	42.528.722 €	110.574.597 €
3	303,93 €	63.793.083 €	165.861.895 €
4	405,24 €	85.057.445 €	221.149.194 €

3.3.5 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Um die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland zur Behandlung der AK abbilden zu können, wurde in einer gemeinsamen Studie des Instituts für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP) und einer dermatologischen Praxis mit angeschlossenen Histologielabor eine Befragung der Dermatologen in Deutschland durchgeführt (Kornek 2012c). In 6/2011 und 1/2012 wurde jeweils ein Fax-Fragebogen an n = 2.000 dermatologische Praxen gerichtet. Im Fragebogen wurde nach therapeutischen Gewohnheiten und Rationale in der Behandlung der AK gefragt. Für beide Zeitpunkte gemeinsam wurden insgesamt 1.070 auswertbare Fragebögen zurückgeschickt. Die Befragung ergab, dass 97,2 % der Praxen topische Arzneimittel zur Behandlung der AK einsetzen (Tabelle 3-27). Unter den topischen Arzneimitteln wird Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) in den meisten Praxen verordnet (in ca. 95 % aller Praxen) (Kornek 2012c). Als die wichtigsten Gründe für die Wahl der Arzneimitteltherapie wurden die Wirksamkeit (54 %),

die Patientenpräferenz (38 %) und die spezielle Indikation der Feldkanzerisierung (60 %) angegeben (Kornek 2012c).

Tabelle 3-27: Ergebnisse aus dem Survey 06/2011 und 01/2012 zum Anteil der Praxen, die die jeweilige Therapieoption zur Behandlung einer AK einsetzen

Therapieoption	Anteil der Praxen, die diese Therapieoption nutzen
topische Arzneimittel	97,2 %
Kürettage	74,1 %
Exzision	72,5 %
Kryotherapie	70,4 %
PDT	54,6 %
Lasertherapie	39,8 %

Quelle: (Kornek 2012c)

Berechnung des erwarteten Marktanteils von Ingenolmebutat Gel am topischen AK Markt

Um den erwarteten Marktanteil realistisch einschätzen zu können, ist es hilfreich, die Verordnungszahlen anderer topischer Medikamente in den letzten Jahren zu betrachten.

Tabelle 3-28 stellt die unterschiedlichen Therapieoptionen mit der jeweiligen Indikation und dem Zulassungsdatum in Deutschland dar. Betrachtet man die jeweilige Indikation, so besitzen Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®) sowie 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) (Actikerall®) ausschließlich die Zulassung zur Behandlung der AK. Da 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) in naher Vergangenheit seine Markteinführung hatte (21.06.2011), stellen die Verkaufszahlen zu 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) eine mögliche Quelle zur Schätzung der erwarteten Marktanteile für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g und 500 Mikrogramm / g) am verschreibungspflichtigen topischen Markt zur Behandlung der AK dar.

Tabelle 3-28: Topische Medikamente zur Behandlung der AK in Deutschland mit Indikation und Zulassungsdatum

Topische Arzneimittel	Indikation laut jeweiliger Fachinformation	Zulassung in Deutschland
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®; Almirall 2012)	Zur Behandlung von Aktinischen Keratosen.	10.09. 1998
5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) (Actikerall®; Almirall 2011)	Actikerall® wird zur topischen Behandlung leicht tastbarer und/oder mäßig dicker hyperkeratotischer Aktinischer Keratosen (Grad I/II) bei immunkompetenten erwachsenen Patienten angewendet. Die Intensitätsstufe Grad I/II basiert auf der vierstufigen Skala von Olsen et al. (Olsen 1991), siehe Abschnitt 3.2.1.	21.06. 2011
5-FU (5 %) (Efudix®; MEDA Pharma 2009)	Prämaligne Hautveränderungen wie Aktinische Keratosen oder Morbus Bowen. Als Behandlungsversuch kann Efudix® statt der vorzuziehenden chirurgischen Therapie auch zur Behandlung oberflächlicher Basaliome angewendet werden, wenn chirurgische oder radiologische Maßnahmen erfolglos waren oder nicht anwendbar sind, z. B. bei multiplen Läsionen oder an Stellen, die schwierig zu behandeln sind. Die Diagnose sollte vor der Behandlung histologisch abgesichert werden, da Efudix® sich bei anderen Arten von Basaliomen nicht als ausreichend wirksam erwiesen hat. Weiterhin ist zu beachten, dass unter dem oberflächlich geheilten Hautareal der Tumor persistieren kann.	10.02. 1975
Imiquimod (5 %) (Aldara® MEDA Pharma 2010)	Imiquimod-Creme ist bestimmt für die topische Behandlung von: Äußerlichen Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich (Condylomata acuminata) bei Erwachsenen. Kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen bei Erwachsenen. Klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen Aktinischen Keratosen 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.	18.09. 1998

Abbildung 3-4 und Abbildung 3-5 zeigen die Entwicklung des Marktanteils (gemessen als Anteil der verkauften Packungen) von 0,5 % 5-FU in Kombination mit 10 % Salicylsäure nach Markteinführung an den insgesamt verkauften Packungen im topischen AK-Markt in Deutschland.

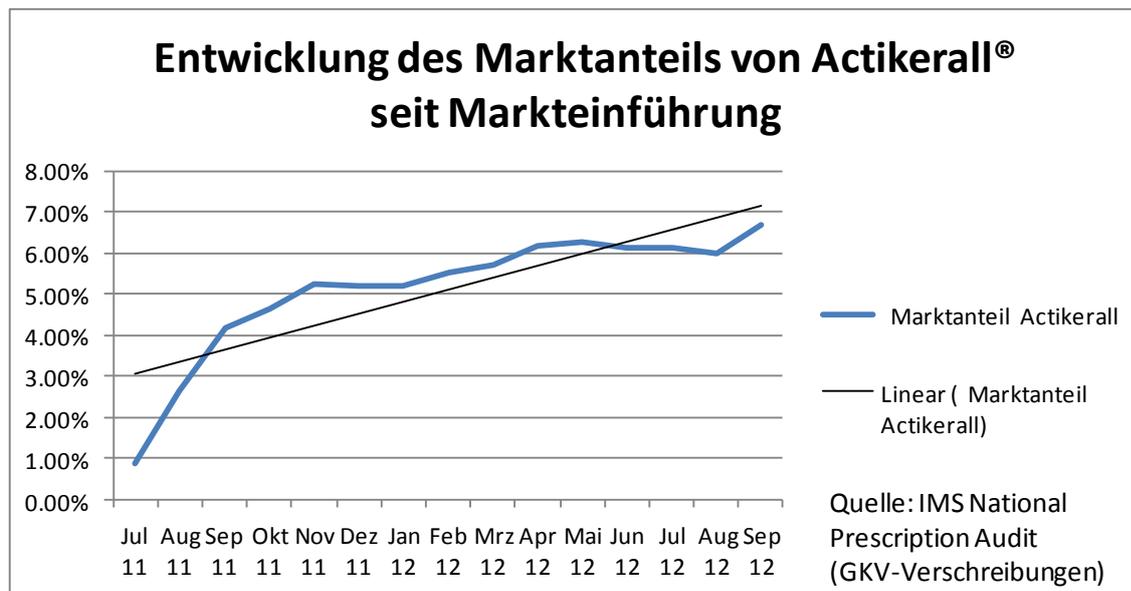


Abbildung 3-4: Entwicklung der Marktanteils (gemessen als Anteil der verkauften Packungen) von 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) seit Markteinführung in Deutschland
 Quelle: (LEO Pharma 2012c)

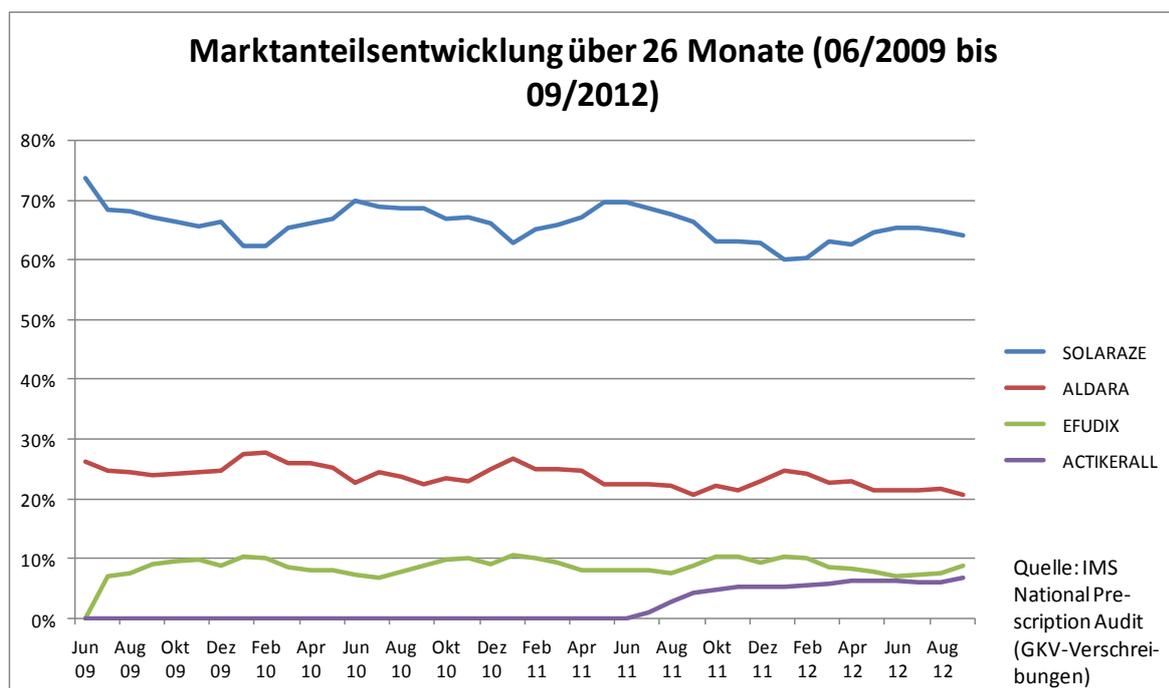


Abbildung 3-5: Entwicklung der Marktanteile topischer Therapien zur AK Behandlung in Deutschland (gemessen als Anteil der verkauften Packungen) (GKV-Markt) (Juni 2009 bis September 2012)
 Quelle: (LEO Pharma 2012c)

Der Anteil der verkauften Packungen von 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) an den insgesamt verkauften Verpackungen topischer Medikamente liegt im ersten halben Jahr nach Markteinführung bei 2,1 % (Juli 2011 bis Dezember 2011) und nach einem Jahr bei 4,8 % (Juli 2011 bis Juni 2012) (Berechnung auf Grundlage der IMS® National Prescription Audit Daten (GKV Verordnungen)). Die Informationen zu den Verkaufszahlen stammen vom pU (LEO Pharma 2012c). Laut dieser Datenquelle wurden im Jahr 2011 im verschreibungspflichtigen topischen Markt insgesamt 331.558 Packungen an GKV-Patienten verkauft. Davon entfielen 6.988 Packungen auf 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) und insgesamt 218.254 auf die verschiedenen Handelsformen von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %). Insgesamt ist der Markt im Jahr 2011 im Vergleich zum Jahr 2010 um 11,2 % gewachsen (Berechnung auf Grundlage der IMS® National Prescription Audit Daten (GKV Verordnungen), (LEO Pharma 2012c)).

Da es sich bei Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g und 500 Mikrogramm / g) im Gegensatz zu 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) um einen neuen Wirkstoff handelt, der zudem feldgerichtet und nicht läsionsgerichtet eingesetzt wird, wird für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g und 500 Mikrogramm / g) ein höherer Marktanteil erwartet. Eine Spannweite von 5 - 10 % Marktanteil für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g und 500 Mikrogramm / g) erscheint für das erste Jahr realistisch.

Erwarteter Anzahl an Patienten, die mit topischen Medikamenten behandelt werden

Unter der Annahme einer Packung für einen Patienten kann der maximale Anzahl topisch behandelter GKV-Patienten mit AK berechnet werden (siehe Tabelle 3-29).

Tabelle 3-29: Berechnung des geschätzten maximalen Anteils der GKV-Patienten mit Aktinischen Keratosen, die im Jahr 2011 topisch behandelt wurden

Parameter	2011
Bevölkerung (in Mio.) (Statistisches Bundesamt 2012)	81.843
Zahl der GKV Versicherten (in Mio.) (Anteil 85,5 % Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011b; Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011a)	69.976
Anzahl der AK Patienten in der GKV (in Mio.) (mit Diagnose-Prävalenz von 2 % Augustin 2011; Schäfer 2012)	1.400
Anzahl der verkauften Packungen der topischen Medikamente (in Mio.)	0,332

Aufgrund der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Prävalenzdaten von Augustin und Guther (Augustin 2011; Guther 2011) und den zusätzlich dort dargestellten Hochrechnungen anhand der Daten der KV-Nordrhein sowie die Daten der DAK Analysen in der Arbeit von Schäfer

(Schäfer 2012), wird zur Berechnung der Versorgungsanteile insgesamt von einer Diagnose-Prävalenz der AK von 2 % ausgegangen. Grund ist, dass sowohl die Studie von Augustin (Augustin 2011) als auch die Daten aus der tatsächlichen Versorgung auf Basis der Daten der KV Nordrhein und DAK (Schäfer 2012) jeweils zu einer Prävalenzschätzung von etwa 2 % kommen. Da sich diese Quellen damit gegenseitig validieren, wird in diesem Abschnitt mit einer Diagnose-Prävalenz von 2 % gerechnet. Dies führt für das Jahr 2011 (Ende 2011) zu einer geschätzten Größe der GKV-Population mit AK von insgesamt 1.399.528 Personen.

Da im Jahr 2011 insgesamt 331.558 Einheiten topischer Medikamente für GKV-Patienten verordnet wurden, wurde maximal diese Zahl an Patienten mit topischen Medikamenten behandelt. Sollten Patienten mit mehr als einer Packung pro Jahr behandelt werden, würde die Zahl behandelter Patienten entsprechend sinken.

Der Markt topischer Medikamente in der Indikation AK ist im Zeitraum von Oktober 2011 bis September 2012 im Vergleich zum Jahr davor um 10,3 % gewachsen (Berechnung auf Grundlage der IMS[®] National Prescription Audit Daten (GKV Verordnungen), (LEO Pharma 2012c)). Dies stellt im Vergleich zum Wachstum in der Vorperiode mit einem Wachstum von 7,1 % eine Beschleunigung des Wachstums dar (Berechnung auf Grundlage der IMS[®] National Prescription Audit Daten (GKV Verordnungen), (LEO Pharma 2012c)). Dabei ist zu bedenken, dass die Markteinführung von Actikerall[®] zu einer Beschleunigung des Wachstums geführt haben könnte. Für das Gesamtjahr 2012 wird auf dieser Grundlage mit einem Wachstum von 10 % gerechnet. Dieses Wachstum wird für das Jahr 2013 fortgeschrieben. Die Annahme eines Marktwachstums von 10 % pro Jahr für die Jahre 2012 und 2013 bildet die Grundlage für Szenario 2 in der folgenden Berechnung.

Anhand der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Prävalenzraten, der Anzahl topisch behandelter Patienten und den oben abgeleiteten erwarteten Anteilen lassen sich folgende Berechnungen für die erwarteten Versorgungsanteile im Jahr 2013 anstellen (siehe Tabelle 3-30, Tabelle 3-31 und Tabelle 3-32):

1. Die Bevölkerungszahlen wurden aus der Bevölkerungsvorausschätzung des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2012 entnommen (siehe oben Statistisches Bundesamt 2009), da diese Zahlen eine Schätzung für Ende 2012 darstellen und dementsprechend eine realistische Einschätzung für die Bevölkerungszahlen zur Markteinführung von Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g und 500 Mikrogramm / g) Anfang des Jahres 2013 darstellen.
2. Der Anteil an GKV Patienten wird mit 85,5 % angenommen. Dies entspricht der Fortschreibung des durchschnittlichen Anteils der GKV-Versicherten der Jahre 2005 bis 2010 (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011b; Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011a).
3. Die Diagnose-Prävalenz wird auf 2 % geschätzt. Aufgrund der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Prävalenzdaten von Augustin und Guther (Augustin 2011; Guther 2011) und den

zusätzlich dort dargestellten Hochrechnungen anhand der Daten der KV-Nordrhein sowie die Daten der DAK Analysen in der Arbeit von Schäfer (Schäfer 2012), wird zur Berechnung der Versorgungsanteile insgesamt von einer Diagnose-Prävalenz der AK von 2 % ausgegangen. Grund ist, dass sowohl die Studie von Augustin (Augustin 2011) als auch die Daten aus der tatsächlichen Versorgung auf Basis der Daten der KV Nordrhein und DAK (Schäfer 2012) jeweils zu einer Prävalenzschätzung von etwa 2 % kommen. Damit validieren sich diese Quellen gegenseitig.

4. Für die Berechnung der Versorgungsanteile von Ingenolmebutat Gel im Jahr 2013 werden zwei Szenarien betrachtet: In Szenario 1 werden dieselben Verkaufszahlen zugrunde gelegt, wie im Jahr 2011. In Szenario 2 wird wie beschrieben ein Marktwachstum von 10 % pro Jahr für die Jahre 2012 und 2013 unterstellt. Dabei wird bei der Berechnung der Anzahl der verkauften Packungen und damit der Patientenzahl von einem kontinuierlichen Wachstumsprozess ausgegangen.

5. Der erwartete Anteil der Patienten, die mit Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g und 500 Mikrogramm / g) behandelt werden, liegt wie oben beschrieben bei 5 - 10 % (5 % = Szenario A, 10 % = Szenario B) der topisch behandelten Patienten.

6. Für den Anteil an Patienten, die mit Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) für die Lokalisation Gesicht und Kopfhaut oder Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) für die Lokalisation Stamm und Extremitäten behandelt werden, wurden Zahlen von Hensen et al. (2009) zugrunde gelegt (Hensen 2009). Der Anteil an Patienten mit AK Läsionen ausschließlich an Gesicht und Kopfhaut wird als 76,5 % und der Anteil mit AK Läsionen ausschließlich an Stamm und Extremitäten als 8,4 % angenommen. Der Anteil der Patienten mit AK an beiden Lokalisationen wird auf 15,1 % geschätzt.

7. Es bestehen besondere Warnhinweise für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) für die Augen, Nasenlöcher, Lippe und Innenseite der Ohren. Der Anteil an Patienten mit AK am Auge oder am Mund wurde nach Kornek für 2,3 %, und 2,0 % an allen Patienten mit AK am Kopf oder Hals angenommen (Kornek 2012a). Diese Angaben wurden aus den Angaben in der Publikation von Kornek (Kornek 2012a) folgendermaßen berechnet: Der Anteil der AK an den Augen 2,0 % und am Mund 1,7 % von allen AK. Der Anteil der AK an Kopf und Hals ist 86,1 %. Die Umrechnung als Anteile erfolgt dann folgendermaßen:

$$\text{Anteil der AK am Auge an allen AK am Kopf und Hals} = (2,0 \%) / (86,1 \%) = 2,3 \%$$

$$\text{Anteil der AK am Mund an allen AK am Kopf und Hals} = (1,7 \%) / (86,1 \%) = 2,0 \%$$

Angaben zu AK in den Nasenlöchern oder in der Innenseite der Ohren können dieser Quelle nicht entnommen werden und weitere Quellen konnten nicht identifiziert werden. Aufgrund des Warnhinweises wurde der Anteil von 4,3 % der Patienten mit AK am Auge oder am Mund aus der AK Population mit Läsionen an Gesicht und Kopfhaut ausgeschlossen.

Tabelle 3-30: Berechnung der erwarteten Versorgungsanteile für das Jahr 2013 für die Lokalisation ausschließlich Gesicht und Kopfhaut

Parameter	Szenario 1		Szenario 2	
	Szenario A	Szenario B	Szenario A	Szenario B
Jahr	2013		2013	
Bevölkerung (Statistisches Bundesamt 2009)	81.288.000		81.288.000	
Diagnose-Prävalenz	2 %		2 %	
Anzahl der AK Patienten	1.625.760		1.625.760	
Anteil der GKV Versicherten	85,5 %		85,5 %	
Anzahl der AK Patienten in der GKV	1.390.025		1.390.025	
Markt-Wachstum gegenüber dem Jahr 2011	0 %		10 % pro Jahr	
Max. Anzahl der AK Patienten, die mit topischer Medikation behandelt werden (nach Zahl verordneter Packungen)	331.558		404.966	
Anteil der AK Patienten mit Läsionen ausschließlich an Gesicht und Kopfhaut	76,5 %		76,5 %	
Anteil der AK Patienten mit Läsionen an Auge und Mund an den Patienten mit AK an Gesicht oder Kopfhaut	4,3 %		4,3 %	
Anzahl der AK Patienten mit Läsionen ausschließlich an Gesicht und Kopfhaut (ohne Auge und Mund), die topisch behandelt werden	242.735		296.478	
Erwarteter Anteil der AK Patienten, die mit Ingenolmebutat Gel behandelt werden	5 %	10 %	5 %	10 %
Erwartete Anzahl der GKV-Patienten (mit AK ausschließlich an der Lokalisation Gesicht und Kopfhaut), die die mit Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) behandelt werden	12.137	24.274	14.824	29.648
AK: Aktinische Keratosen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Tabelle 3-31: Berechnung der erwarteten Versorgungsanteile für das Jahr 2013 für die Lokalisation ausschließlich Stamm und Extremitäten

Parameter	Szenario 1		Szenario 2	
	Szenario A	Szenario B	Szenario A	Szenario B
Jahr	2013		2013	
Bevölkerung (Statistisches Bundesamt 2009)	81.288.000		81.288.000	
Diagnose-Prävalenz	2 %		2 %	
Anzahl der AK Patienten	1.625.760		1.625.760	
Anteil der GKV Versicherten	85,5 %		85,5 %	
Anzahl der AK Patienten in der GKV	1.390.025		1.390.025	
Markt-Wachstum gegenüber dem Jahr 2011	0 %		10 % pro Jahr	
Max. Anzahl der AK Patienten, die mit topischer Medikation behandelt werden (nach Zahl verordneter Packungen)	331.558		404.966	
Anteil der AK Patienten mit Läsionen ausschließlich an Stamm und Extremitäten	8,4 %		8,4 %	
Anzahl der AK Patienten mit Läsionen ausschließlich an Stamm und Extremitäten, die topisch behandelt werden	27.851		34.017	
Erwarteter Anteil der AK Patienten, die mit Ingenolmebutat Gel behandelt werden	5 %	10 %	5 %	10 %
Erwartete Anzahl der GKV-Patienten (mit ausschließlich an der Lokalisation Stamm und Extremitäten), die mit Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) behandelt werden	1.393	2.785	1.701	3.402
AK: Aktinische Keratosen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Tabelle 3-32: Berechnung der erwarteten Versorgungsanteile für das Jahr 2013 für Patienten mit AK an den Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten

Parameter	Szenario 1		Szenario 2	
	Szenario A	Szenario B	Szenario A	Szenario B
Jahr	2013		2013	
Bevölkerung (Statistisches Bundesamt 2009)	81.288.000		81.288.000	
Diagnose-Prävalenz	2 %		2 %	
Anzahl der AK Patienten	1.625.760		1.625.760	
Anteil der GKV Versicherten	85,5 %		85,5 %	
Anzahl der AK Patienten in der GKV	1.390.025		1.390.025	
Markt-Wachstum gegenüber dem Jahr 2011	0 %		10 % pro Jahr	
Max. Anzahl der AK Patienten, die mit topischer Medikation behandelt werden (nach Zahl verordneter Packungen)	331.558		404.966	
Anteil der AK Patienten mit Läsionen sowohl an Gesicht und Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten	15,1 %		15,1 %	
Anzahl der AK Patienten mit Läsionen sowohl an Gesicht und Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten, die topisch behandelt werden	50.065		61.150	
Erwarteter Anteil der AK Patienten, die mit Ingenolmebutat Gel behandelt werden	5 %	10 %	5 %	10 %
Erwartete Anzahl der GKV-Patienten (mit AK an den Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten), die mit Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) (Picato®) und mit Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) (Picato®) behandelt werden	2.503	5.007	3.057	6.115
AK: Aktinische Keratosen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Insgesamt ergeben sich für die verschiedenen Konzentrationen die folgenden erwarteten Patientenzahlen:

Tabelle 3-33: Erwartete Patientenzahlen für beide Dosierungen von Ingenolmebutat Gel für das Jahr 2013

Parameter	Szenario 1 (kein Marktwachstum)		Szenario 2 (Marktwachstum von 10 % pro Jahr gegenüber 2011)	
	Szenario A	Szenario B	Szenario A	Szenario B
Erwarteter Anteil der AK Patienten, die mit Ingenolmebutat Gel behandelt werden	5 %	10 %	5 %	10 %
Erwartete Anzahl der GKV-Patienten mit Diagnose AK, die mit Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) behandelt werden	14.640	29.281	17.881	35.763
Erwartete Anzahl der GKV-Patienten mit Diagnose AK, die mit Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) behandelt werden	3.896	7.792	4.758	9.517
AK: Aktinische Keratosen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Patientenpräferenzen

Ingenolmebutat Gel wird je nach Lokalisation der AK an zwei oder drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils einmal täglich aufgetragen. Wissenschaftliche Untersuchungen zu Adhärenz bei topischen Wirkstoffen haben gezeigt - wie im Abschnitt 3.2.2 bereits dargestellt - dass das Nebenwirkungsprofil und die Behandlungsdauer Einflussfaktoren auf die Adhärenz darstellen (Miyachi 2011; Carroll 2004; Yentzer 2010). Es wird daher erwartet, dass Ingenolmebutat Gel aufgrund der kurzen Behandlungsdauer von 2 oder 3 Tagen und der sehr geringen Therapieabbruchrate aufgrund von therapiebedingten UEs (siehe Modul 4) im Vergleich zu den anderen topischen Medikamenten, die bei einer Behandlungsdauer von 14 bis 90 Tagen liegen, von Patienten präferiert wird und so zu verbesserter Adhärenz führt.

In einer Studie vor der Markteinführung von Ingenolmebutat Gel in Amerika, wurden Personen mit AK befragt, welche Zahlungsbereitschaft (WTP) sie für Ingenolmebutat Gel im Vergleich zu drei anderen topischen Medikamenten (Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), Imiquimod (5 %), Imiquimod(3,75 %)), die sich bereits auf dem Markt befinden, haben

(Willis 2012). Hierbei wurde in den dafür erstellten Produktprofilen auf den Vorteil einer verkürzten Behandlungsdauer und das verbesserte Nebenwirkungsprofil aufgrund kürzer andauernder lokaler Hautreaktionen (local skin response, LSR) eingegangen. Insgesamt wurden 100 Personen mit AK Diagnose in einem „open-ended contingent valuation Survey“ befragt. 31 % der Personen gaben an, nicht vollständig compliant zu sein. Als am häufigsten genannter Grund hierfür wurden LSRs angegeben. Der durchschnittliche geschätzte WTP Preis lag für das Produktprofil von Ingenolmebutat Gel höher in Relation zu den Preisen der Produktprofile der Vergleichspräparate (54 % höher als für das Produktprofil von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), 63 % höher als für das Produktprofil von Imiquimod (5 %) und 50 % höher als für das Produktprofil von Imiquimod (3,75 %)). Bei Personen, die bereits Erfahrung mit topischen Medikamenten hatten, war der geschätzte WTP Preis im Vergleich zu solchen ohne Erfahrung höher. Insgesamt gaben ca. 90 % der Teilnehmer an, dass sie das Behandlungsprofil, das für Ingenolmebutat Gel erstellt worden war, mit der kürzesten Behandlungsdauer und verkürzter LSR im Vergleich zu den Vergleichstherapieoptionen, am wahrscheinlichsten erfolgreich beenden würden.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist als einzige Kontraindikation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ingenolmebutat oder einen der sonstigen Bestandteile (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b). Außerdem gibt es besondere Warnhinweise: Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) soll nicht in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen verwendet werden (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b). Laut Kornek (2012) haben 2 % der AK Patienten Läsionen an den Augen, 4,8 % Läsionen am Ohr und 1,7 % Läsionen am Mund. Dabei waren Patienten mit der Lokalisation „Ohr“ nicht in der Innenseite der Ohren betroffen (Kornek 2012a).

Therapieabbrüche

Die Ergebnisse zu den Therapieabbruchraten in den klinischen Studien zu Ingenolmebutat Gel, sind in Modul 4 dargestellt und zeigen nur sehr geringe Abbruchraten.

In allen Studien an Gesicht und Kopfhaut war die Inzidenz der SUEs und UEs, die zum Studienabbruch oder Abbruch der Studienmedikation führten, gering und wurde in Verum- und Kontrollgruppe ähnlich häufig gemeldet. Der Abbruch der Medikation kam allerdings lediglich in der Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) Gruppe vor.

Studie PEP005-016: In dieser Studie brach ein Patient (0,8 %) in der Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) Gruppe die Therapie mit Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) aufgrund von UEs ab. In der Gruppe mit Vehikelgel gab es keine vorzeitigen Medikationsabbrüche.

Studie PEP005-025: In dieser Studie brachen zwei Patienten in der Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) Gruppe und kein Patient aus der Vehikelgruppe die Medikation aufgrund von UEs ab.

PEP005-015: In dieser Studie brach kein Patient in der Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) Gruppe und kein Patient aus der Vehikelgruppe die Medikation aufgrund von UEs ab.

In Studien an Stamm und Extremitäten war die Inzidenz der SUEs und UEs, die zum Studienabbruch oder Abbruch der Studienmedikation führten, wie bei den Studien an Gesicht und Kopfhaut in allen Studien sehr selten und wurde in Verum- und Kontrollgruppe ähnlich häufig gemeldet. Der Abbruch der Medikation trat allerdings lediglich in der Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) Gruppe auf.

Studie PEP005-014: In dieser Studie brach ein Patient (0,8 %) in der Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) Gruppe und kein Patient aus der Vehikelgruppe die Medikation aufgrund von UEs ab.

Studie PEP005-028: In dieser Studie brach kein Patient in der Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) Gruppe und kein Patient aus der Vehikelgruppe die Medikation aufgrund von UEs ab.

Versorgungsanteile im ambulanten bzw. stationären Sektor

Die Versorgung mit Ingenolmebutat Gel erfolgt voraussichtlich größtenteils im ambulanten Sektor. Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes lag im Jahr 2000 die Behandlungszahl der Patienten mit der Diagnose „Aktinische Keratose“ (L57.0) im Krankenhaus bei 522 Fällen und im Jahr 2010 bei 1.519 Fällen. Im Vergleich zur Größe der Patientenpopulation mit AK allgemein (siehe Tabelle 3-9), deckt demzufolge die stationäre Behandlung nur einen geringen Teil ab (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2012).

Gesamtkosten für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) anhand der Versorgungsanteile

Um die Jahrestherapiekosten für die für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g, Lokalisation Gesicht und Kopfhaut) in Tabelle 3-33 geschätzte Patientenzahl berechnen zu können, muss eine Annahme über die Zahl der Behandlungen pro Jahr getroffen werden. Diese Berechnung geht davon aus, dass – wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben – alle Patienten mit „Kopflokalisation“ (ausschließlich Gesicht und Kopfhaut, aber auch Gesicht/Kopfhaut und Stamm/Extremitäten) zunächst eine Behandlung erhalten. Sofern die AK Läsionen mit dieser einen Behandlung nur unvollständig abheilen, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten mit einer anderen Therapie weiterbehandelt werden (LEO Pharma 2012a).

Ausgehend von den klinischen Studien liegt der Anteil der Patienten ohne vollständige Abheilung bei 57,0 %. Bei den Patienten mit vollständiger Abheilung (43,0 %) kann es zu einem Neu-/Wiederauftreten von AK Läsionen kommen. Diese Patienten erhalten dann eine zweite Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g). Auf Basis der klinischen Studien liegt die Wiedererkrankungsrate bei 53,9 %. Damit wird der Anteil der Patienten, die eine zweite Behandlung erhalten, auf 23,2 % (= 53,9 % * 43,0 %) geschätzt. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Behandlungszahl von 1,23 (= 76,8 % * 1 + 23,2 % * 2).

Zusammen mit den oben berechneten geschätzten Patientenzahlen (siehe Tabelle 3-33) können die folgenden Kosten für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) für die Lokalisation ausschließlich an Gesicht und Kopfhaut gemäß der folgenden Formel berechnet werden:

Anzahl an GKV-Patienten mit Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) für die Lokalisation Gesicht und Kopfhaut * Jahrestherapiekosten pro Patient (mit der durchschnittliche Behandlungszahl) = Krankheitskosten für die GKV

Die sich ergebenden Krankheitskosten für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) für die Lokalisation Gesicht und Kopfhaut sind für die oben beschriebenen Szenarien in Tabelle 3-34 dargestellt.

Tabelle 3-34: Berechnung der Jahrestherapiekosten für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) für alle Patienten mit der Lokalisation Gesicht und Kopfhaut

	Szenario 1 (kein Marktwachstum)		Szenario 2 (Marktwachstum von 10 % pro Jahr gegenüber 2011)	
	5 % Marktanteil Ingenolmebutat Gel (150 Mikro- gramm / g)	10 % Marktanteil Ingenolmebutat Gel (150 Mikro- gramm / g)	5 % Marktanteil Ingenolmebutat Gel (150 Mikro- gramm / g)	10 % Marktanteil Ingenolmebutat Gel (150 Mikro- gramm / g)
Anzahl an Patienten	14.640	29.281	17.881	35.763
Durchschnittliche Jahrestherapiekosten (GKV) pro Patient (bei 1,23 Behandlungen)	149,67 €	149,67 €	149,67 €	149,67 €
Gesamtkosten (GKV) (in Tsd. €) pro Jahr	2.191	4.382	2.676	5.353
AK: Aktinische Keratosen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Gesamtkosten für Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) anhand der Versorgungsanteile

Um die Jahrestherapiekosten für die für Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g, Lokalisation Stamm und Extremitäten) in Tabelle 3-33 geschätzte Patientenzahl berechnen zu können, ist eine Annahme über die Zahl der Behandlungen pro Jahr erforderlich. Diese Berechnung geht davon aus, dass – wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben – alle Patienten mit „Körperlokalisierung“ (ausschließlich Stamm und Extremitäten, aber auch Stamm/Extremitäten und Gesicht/Kopfhaut) zunächst eine Behandlung erhalten. Sofern die AK Läsionen mit dieser einen Behandlung nur unvollständig abheilen, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten mit einer anderen Therapie weiterbehandelt werden (LEO Pharma 2012b). Ausgehend von den klinischen Studien liegt der Anteil der Patienten ohne vollständige Abheilung bei 65,9 %. Bei den Patienten mit vollständiger Abheilung (34,1 %) kann es zu einem Neu-/Wieder-Auftreten von AK Läsionen kommen. Diese Patienten erhalten dann eine zweite Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g). Auf Basis der klinischen Studien liegt die Wiedererkrankungsrate bei 50,0 %. Damit wird der Anteil der Patienten, die eine zweite Behandlung erhalten, auf 17,1 % (= 50,0 % * 34,1 %) geschätzt. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Behandlungszahl von 1,17 (= 83,0 % * 1 + 17,1 % * 2).

Zusammen mit den oben berechneten geschätzten Patientenzahlen (siehe Tabelle 3-33) können die folgenden Kosten für Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) für die Lokalisation Stamm und Extremitäten gemäß der folgenden Formel berechnet werden:

Anzahl an GKV-Patienten mit Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) für die Lokalisation Stamm und Extremitäten * Jahrestherapiekosten pro Patient (mit der durchschnittliche Behandlungszahl) = Krankheitskosten für die GKV

Die sich ergebenden Krankheitskosten für Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) für die AK Patienten mit Lokalisation Stamm und Extremitäten sind in Tabelle 3-35 dargestellt.

Tabelle 3-35: Berechnung der Jahrestherapiekosten für Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) für alle Patienten mit der Lokalisation Stamm und Extremitäten

	Szenario 1 (kein Marktwachstum)		Szenario 2 (Marktwachstum von 10 % pro Jahr gegenüber 2011)	
	5 % Marktanteil Ingenolmebutat Gel (500 Mikro- gramm / g)	10 % Marktanteil Ingenolmebutat Gel (500 Mikro- gramm / g)	5 % Marktanteil Ingenolmebutat Gel (500 Mikro- gramm / g)	10 % Marktanteil Ingenolmebutat Gel (500 Mikro- gramm / g)
Anzahl an Patienten	3.896	7.792	4.758	9.517
Durchschnittliche Jahrestherapiekosten (GKV) pro Patient (bei 1,17 Behandlungen)	162,91 €	162,91 €	162,91 €	162,91 €
Gesamtkosten (GKV) (in Tsd. €) pro Jahr	635	1.269	775	1.550
AK: Aktinische Keratosen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.4 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Unter der oben diskutierten Annahme über die Größe des topisch verschreibungspflichtigen Marktes für AK Therapien (in den Szenarien 1 (kein Marktwachstum) und 2 (10 % Wachstum pro Jahr in den Jahren 2012 und 2013) und dass Ingenolmebutat Gel aufgrund seiner Indikation einen ähnlichen Markteintritt wie 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) (Actikerall®) erfährt, liegen die relevanten Kosten, die der GKV durch die Therapie eines AK Patienten mit Ingenolmebutat Gel entstehen, deutlich unter den oben dargestellten Jahrestherapiekosten einer Therapie der gesamten möglichen AK Population.

Im Szenario ohne Marktwachstum gegenüber dem Jahr 2011 (Szenario 1) liegen die geschätzten Kosten für die GKV-Population unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren bei maximal rund 4,4 Mio. € für die Lokalisation Gesicht und Kopfhaut und 1,3 Mio. € für die Lokalisation Stamm und Extremitäten. Wird ein Wachstum von 10 % pro Jahr für die Jahre 2012 und 2013 unterstellt (Szenario 2) liegen die geschätzten Kosten für die GKV-Population unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren bei maximal rund 5,4 Mio. € für die Lokalisation Gesicht und Kopfhaut und 1,6 Mio. € für die Lokalisation Stamm und Extremitäten.

Die Jahrestherapiekosten aus Sicht der GKV, die anhand der Versorgungsanteile berechnet wurden, sind in Tabelle 3-36 dargestellt.

Tabelle 3-36: Geschätzte Jahrestherapiekosten für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) und Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g)

	Szenario 1 (kein Marktwachstum)		Szenario 2 (Marktwachstum von 10 % pro Jahr gegenüber 2011)	
	5 % Marktanteil Ingenolmebutat Gel	10 % Markt- anteil Inge- nolmebutat Gel	5 % Marktanteil Ingenolmebutat Gel	10 % Markt- anteil Inge- nolmebutat Gel
Kosten für die GKV für Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) (in Tsd. €) pro Jahr	2.191	4.382	2.676	5.353
Kosten für die GKV für Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) (in Tsd. €) pro Jahr	635	1.269	775	1.550
Gesamtkosten (GKV) (in Tsd. €) pro Jahr	2.826	5.651	3.451	6.903
AK: Aktinische Keratosen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Bei den oben genannten Berechnungen handelt es sich um Abschätzungen auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz. Der tatsächliche Einsatz von Ingenolmebutat Gel wird sich erst in den nächsten 2 - 4 Jahren im Rahmen von Abrechnungsdaten beschreiben lassen.

Zurzeit berät der zuständige Sachverständigenbeirat des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales darüber, AK als neue mögliche Berufskrankheiten-Empfehlung aufzunehmen (Schwichtenberg 2012). Sollte dieser Vorschlag angenommen werden, werden für die betroffenen Patienten alle Behandlungskosten von der Berufsgenossenschaft übernommen und fallen somit nicht mehr der GKV zur Last. In welchem Ausmaß dies der Fall sein wird, ist zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht quantifizierbar. Eine Einstufung von AK als Berufskrankheit hätte außerdem zur Folge, dass vermehrt auf Prävention, insbesondere auch auf die Tertiärprävention geachtet wird, was langfristig eine Verringerung der Inzidenz von AK bewirkt (Diepgen 2012). Gemäß Sozialgesetzbuch VII muss mit allen geeigneten Mitteln verhindert werden, dass eine Berufskrankheit entsteht, wieder auflebt oder sich verschlechtert.

3.3.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben für die Einschätzung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu identifizieren. Informationen zu epidemiologischen Daten (Prävalenz) und zur Größe der GKV-Population und der GKV-Population mit Zusatznutzen wurden Abschnitt 3.2 entnommen. Die entsprechende Suchstrategie ist in Abschnitt 3.2.5 beschrieben.

Zu 3.3.1

Die Angaben zur Behandlungsdauer der Vergleichstherapien wurden den Fachinformationen entnommen. Die Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurde auf der Internetseite des Herstellers (Almirall Hermal GmbH Almirall Hermal 2012) heruntergeladen. Die Fachinformation zu Ingenolmebutat Gel wurde vom pU bereitgestellt. Weitere Informationen stammen von der Webseite des Arzneimittel-Informationssystems (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2012). Auf dieser Seite sind unter anderem Gebrauchs- und Fachinformationen zu Arzneimitteln erhältlich. Des Weiteren fand im Juni 2012 ein Expertengespräch über den Behandlungssus der Aktinischen Keratosen und der daraus resultierenden Behandlungsdauer statt.

Um weitere Informationen, neben der bereits erhaltenen Expertenmeinung, zu den Therapieversagern zu gewinnen, wurde am 21.09.2012 sowie am 18.10.2012 eine nicht systematische Suche im Internet durchgeführt. Hierzu wurden auf Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) nach den Suchbegriffen „actinic keratosis AND (treatment failure [title/abstract] OR secondline treatment [title/abstract])“, sowie nach den Suchbegriffen „actinic keratosis AND (therapy preference OR therapy failure)“ gesucht.

Zu 3.3.2

Die Daten zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der obigen Fachinformation entnommen (Almirall Hermal 2012). Dem amtlichen ATC-Index für Deutschland konnte keine DDD entnommen werden (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIDO) 2012). Auch für Ingenolmebutat Gel konnte dem amtlichen ATC-Index keine DDD entnommen werden (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIDO) 2012). Deshalb wurden die Daten zum Verbrauch den Fachinformationen entnommen (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b).

Zu 3.3.3

Die Preis- und Rabattinformationen zur Berechnung der Arzneimittelkosten wurden für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®) der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand

vom 01.01.2013 entnommen (Lauer-Fischer 2013). Für Ingenolmebutat Gel wurden die Apothekenabgabepreise vom pU festgelegt und von der Informationsstelle für Arzneispezialitäten bestätigt (Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) 2012). Dieser enthält bereits den für das Jahr 2013 zu berücksichtigenden Apothekenzuschlag (3,0 % auf den Apothekeneinkaufspreis + 8,35 €). Auf dieser Grundlage wurden die in § 130a SGB V Abs. 8 gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Der Rabatt gemäß § 130 SGB V wurde für Ingenolmebutat analog zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) mit 1,75 € angesetzt. Für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze[®]) wurde der Rabatt der Lauer-Taxe entnommen (Lauer-Fischer 2013). Da der Rabatt gemäß § 130 SGB V für das Jahr 2013 ausgehandelt werden muss, wurde eine zusätzliche Recherche zur Höhe des Rabattes bei den Verhandlungspartnern (Apothekerverband und GKV-Spitzenverband) auf den Internetseiten <http://www.abda.de/> und <http://www.gkv-spitzenverband.de/> durchgeführt, wo die jeweilige Positionierung und Informationen zum Verhandlungsstand entnommen wurden (Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) 2012; GKV-Spitzenverband 2012).

Zu 3.3.4

Angaben für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen entnommen (Almirall Hermal 2012; LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b).

Zu 3.3.5

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten resultieren aus der Zusammenführung von Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Zu 3.3.6

Für die Berechnung der Versorgungsanteile wurden die Daten zu Verkaufszahlen im topischen Markt im Zeitraum zwischen Juni 2009 und September 2012 herangezogen.

Die Bevölkerungsgröße für das Jahr 2011 wurden der offiziellen Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes (Statistisches Bundesamt 2012), die Schätzung für das Jahr 2013 (entspricht dem Wert für den 31.12.2012) wurde der offiziellen Bevölkerungsvorausschätzung des statistischen Bundesamtes (Statistisches Bundesamt 2009) entnommen, die auf dessen Internetseite frei zugänglich sind. Die Zahlen zu den Versorgungsanteilen im ambulanten und stationären Bereich stammen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2012, Tabelle: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer; abgerufen am 25.04.2012) (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2012).

Im Rahmen der Vorbereitung des Nutzendossiers wurde eine dermatologische Beratung bei Experten (CVDerm und Prof. Augustin) in Anspruch genommen. Hierbei wurde auf die folgenden Publikationen aus dem Deutschen Dermatologen hingewiesen (Kornek 2012a). Zusätzlich fanden wie oben beschrieben orientierende Literaturrecherchen statt.

Quellen zur AK als mögliche Berufserkrankung wurden auf der Internetseite <http://www.weisserhautkrebs.de> recherchiert (Schwichtenberg 2012). Im Rahmen der Vorbereitung des Nutzendossiers wurde eine Beratung bei Dermatologen in Anspruch genommen. Hierbei wurde auf das Editorial von Diepgen 2012 in der Fachzeitschrift „Dermatologie in Beruf und Umwelt“ hingewiesen (Diepgen 2012).

3.3.7 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Almirall Hermal. Fachinformation Solaraze® 3 % Gel. 2012 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.almirall.de/al/produkte/solaraze/Solaraze_Gel_Fachinformation.pdf.
2. Augustin, M., Herberger, K., Hintzen, S., Heigel, H., Franzke, N., Schafer, I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol.* 2011, 165 (4), 865–873.
3. Bernard, P., Dupuy, A., Sasco, A., Brun, P., Duru, G., Nicoloyannis, N., Grob, J.J. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatology.* 2008, 216 (3), 194–199.
4. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA). Apothekenrabatt: Die Lösung der Kassen ist gar keine. 2012 [Zugriff: 03.01.2013]. URL: http://www.abda.de/52+B6JmNIYXNoPTRkMWFkNDg2MjQyNGQwYzU3N2ZmZjk2MDgyNTEzZWZjJnR4X3R0bmV3cyU1QnR0X25ld3MINUQ9MjE4OA__.html?&L=0.
5. Carroll, C.L., Feldman, S.R., Camacho, F.T., Manuel, J.C., Balkrishnan, R. Adherence to topical therapy decreases during the course of an 8-week psoriasis clinical trial: commonly used methods of measuring adherence to topical therapy overestimate actual use. *J Am Acad Dermatol.* 2004, 51 (2), 212–216.
6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Arzneimittel-Informationssystem. 2012 [Zugriff: 20.11.2012]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>.
7. Diepgen, T.L., Drexler, H. Editorial. *Dermatologie in Beruf und Umwelt.* 2012, 60 (2), 45–47.
8. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. 2011a [Zugriff: 06.08.2012]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_ne

- u/&p_aid=3&p_aid=44382655&nummer=561&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=79014673.
9. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). 2011b [Zugriff: 06.08.2012]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=31957445&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=87366663.
 10. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2012.
 11. GKV-Spitzenverband. Apotheker erklären Rabattverhandlungen für gescheitert – GKV verhandlungsbereit. 2012 [Zugriff: 03.01.2013]. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/pressemitteilungen_und_statements/pressemitteilung_11649.jsp.
 12. Guther, S. Entwicklung eines Risikomodells für das Auftreten von Hauttumoren anhand des bayerischen Hautkrebs-Screeningprogrammes unter Berücksichtigung der Kosten-Nutzen-Relation. 2011.
 13. Hensen, P., Muller, M.L., Haschemi, R., Stander, H., Luger, T.A., Sunderkotter, C., Schiller, M. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol.* 2009, 19 (4), 345–354.
 14. Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA). IFA - Auftragsbestätigung. 2012.
 15. Kornek, T.(Häufigkeitsverteilung der Aktinischen Keratose im Blick. *Der Deutsche Dermatologe.* 2012a (12), 817.
 16. Kornek, T., Schäfer, I., Heyer, K. and Augustin, M. Auswirkungen des gesetzlichen Hautkrebscreenings auf die Strukturen und Prozesse der dermatologischen Praxen, Vol. 10. Blackwell Verlag GmbH Berlin. 2012b. Kapitel J *Deutsch Dermatol Ges.*, S. P4-17.
 17. Kornek, T., Schäfer, I., Heyer, K., Reusch, M. and Augustin, M. Versorgungsmerkmale aktinischer Keratosen in dermatologischen Praxen, Vol. 10. Blackwell Verlag GmbH Berlin. 2012c. Kapitel J *Deutsch Dermatol Ges.*, S. P4-18.
 18. Lauer-Fischer. WEBAPO Lauer-Taxe (Preis- und Produktstand: 01.01.2013). 2013 [Zugriff: 02.01.2013]. URL: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx> (Suchbegriff: Solaraze).

19. LEO Pharma. Fachinformation Picato® 150 Mikrogramm/g Gel. 2012a.
20. LEO Pharma. Fachinformation Picato® 500 Mikrogramm/g Gel. 2012b.
21. LEO Pharma. IMS® National Prescription Audit (GKV-Verschreibungen). 2012c.
22. Miyachi, Y., Hayashi, N., Furukawa, F., Akamatsu, H., Matsunaga, K., Watanabe, S., Kawashima, M. Acne management in Japan: study of patient adherence. *Dermatology*. 2011, 223 (2), 174–181.
23. Naldi, L., Chatenoud, L., Piccitto, R., Colombo, P., Placchesi, E.B., La, V.C. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: Results from the Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study, 2003-2004. *Arch Dermatol*. 2006, 142 (6), 722–726.
24. Olsen, E.A., Abernethy, M.L., Kulp-Shorten, C., Callen, J.P., Glazer, S.D., Huntley, A., McCray, M., Monroe, A.B., Tschien, E., Wolf, J.E.J. 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.
25. Schäfer, I., Augustin, M., Reusch, M., Spehr, C., Kornek, T. Prevalence and Risk Factors of Actinic Keratosis in Germany - Analysis of Multisource Data. [Accepted for publication]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012.
26. Schwichtenberg, U. Aktinische Keratosen bald als Berufskrankheit anerkannt? 2012 [Zugriff: 15.12.2012]. URL: <http://www.weisserhautkrebs.de/aktuelles/singlenewsmeldung.php?newsid=20121115>.
27. Statistisches Bundesamt. Ausführliche Ergebnisse der 12. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. 2009 [Zugriff: 13.07.2012]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile.
28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag zum Quartalsende, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland. 2012 [Zugriff: 13.11.2012]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12411-0020>.
29. Willis, M., Erntoft, S., Persson, S., Norlin, J., Persson, U. Actinic keratosis patients are willing to pay for shorter treatment and local skin response duration and ingenol mebutate gel is likely to increase patient`s likelihood of successful completion of topical treatment. ISPOR`s 17th Annual International Scientific Conference in Washington on June 6th. *Value in health*. 2012, 15 (4), A254.

30. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIDO). Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. 2012 [Zugriff: 20.11.2012]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/index.htm>.
31. Yentzer, B.A., Ade, R.A., Fountain, J.M., Clark, A.R., Taylor, S.L., Fleischer, A.B.J., Feldman, S.R. Simplifying regimens promotes greater adherence and outcomes with topical acne medications: a randomized controlled trial. *Cutis*. 2010, 86 (2), 103–108.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) bzw. Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g) sind den finalen Fach- und Gebrauchsinformationen vom November 2012 entnommen (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b; LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d).

Die Fach- und Gebrauchsinformation von Ingenolmebutat Gel enthält keine Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des medizinischen Personals und die Infrastruktur. Es sind weder kurz- noch langfristige Überwachungsmaßnahmen angezeigt. Weiterhin bedarf es keiner speziellen Notfallmaßnahmen bzw. einer dafür erforderlichen Ausrüstung. Wechselwirkungen mit Lebensmitteln bestehen nicht. Es wird der folgende Hinweis zur Diagnostik gegeben: Bei Läsionen, die klinisch untypisch für Aktinische Keratosen erscheinen oder den Verdacht auf Malignität erwecken, sollte eine Biopsie durchgeführt werden, um eine angemessene Therapie zu bestimmen.

Ingenolmebutat Gel ist verschreibungspflichtig und soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. mit der zugelassenen Dosierung, sowie unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Neben- und Wechselwirkungen, wie sie in der Fachinformation dargestellt sind.

Aktinische Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut von Erwachsenen

An 3 aufeinanderfolgenden Tagen wird jeweils einmal täglich eine Tube Picato® 150 Mikrogramm / g Gel (enthält 70 Mikrogramm Ingenolmebutat) auf die betroffene Fläche aufgetragen.

Aktinische Keratosen an Stamm und Extremitäten von Erwachsenen

An 2 aufeinanderfolgenden Tagen wird jeweils einmal täglich eine Tube Picato® 500 Mikrogramm / g Gel (enthält 235 Mikrogramm Ingenolmebutat) auf die betroffene Fläche aufgetragen.

Die folgenden Informationen sind in beiden Fachinformationen identisch und werden deshalb nur einmal genannt.

Kinder und Jugendliche

Picato® hat bei Kindern und Jugendlichen keine relevante Anwendung.

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosierung ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Der Inhalt einer Tube reicht für eine Behandlungsfläche von 25 cm² (z. B. 5 cm × 5 cm). Der Inhalt der Tube wird auf eine Behandlungsfläche von 25 cm² aufgetragen. Die Tube ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt und wird nach Anwendung entsorgt. Das Gel einer Tube wird auf eine Fingerspitze herausgedrückt und dann gleichmäßig auf die gesamte Behandlungsfläche aufgetragen, um es anschließend für 15 Minuten trocknen zu lassen. Der Inhalt einer Tube wird für eine Behandlungsfläche von 25 cm² angewendet.

Bei Behandlung im Nacken: Wenn mehr als die halbe Behandlungsfläche im oberen Bereich des Nackens liegt, soll die Dosierstärke für Gesicht und Kopfhaut angewendet werden. Wenn mehr als die halbe Behandlungsfläche im unteren Bereich des Nackens liegt, soll die Dosierstärke für Stamm und Extremitäten angewendet werden.

Die Patienten sollen angewiesen werden, unmittelbar nach dem Auftragen von Picato® ihre Hände mit Wasser und Seife zu waschen. Falls die Hände behandelt werden, soll nur die zum Auftragen des Gels benutzte Fingerspitze gewaschen werden. Das Berühren oder Waschen der behandelten Fläche soll während einer Dauer von 6 Stunden nach dem Auftragen von Picato® vermieden werden. Nach dieser Zeitspanne kann die Behandlungsfläche mit Wasser und einer milden Seife gewaschen werden.

Picato® soll nicht direkt nach dem Duschen oder weniger als 2 Stunden vor dem Zubettgehen angewendet werden.

Die behandelte Fläche darf nicht mit Okklusivverbänden bedeckt werden, nachdem Picato® aufgetragen wurde.

Etwa acht Wochen nach der Behandlung kann der optimale therapeutische Effekt beurteilt werden. Wenn die Behandlungsfläche bei der Nachuntersuchung ein unvollständiges Ansprechen auf die Therapie zeigt, muss die Therapie sorgfältig überprüft und überdacht werden.

Es stehen keine klinischen Daten zu mehr als einem Behandlungszyklus von 2 bzw. 3 aufeinanderfolgenden Tagen zur Verfügung.

Es stehen keine klinischen Daten zur Behandlung von mehr als einem Hautabschnitt zur Verfügung.

Es stehen keine klinischen Daten zur Behandlung von immunsupprimierten Patienten zur Verfügung, aber systemische Auswirkungen werden nicht erwartet, da Ingenolmebutat nicht systemisch absorbiert wird.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile: 2-Propanol, Hyetellose, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Benzylalkohol, gereinigtes Wasser.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontakt mit den Augen

Der Kontakt mit den Augen ist zu vermeiden. Bei einem unabsichtlichen Kontakt müssen die Augen sofort mit viel Wasser gespült werden und der Patient muss so schnell wie möglich medizinische Hilfe aufsuchen. Nach versehentlichem Augenkontakt mit Picato® muss mit Augenerkrankungen wie Augenschmerz, Augenlid-Ödem und periorbitalem Ödem gerechnet werden.

Verschlucken

Picato® darf nicht eingenommen werden. Bei unabsichtlichem Verschlucken muss der Patient viel Wasser trinken und medizinische Hilfe aufsuchen.

Allgemein

Die Anwendung von Picato® wird nicht empfohlen, bevor sich die Haut von vorhergehenden Behandlungen mit anderen Arzneimitteln oder chirurgischen Eingriffen erholt hat. Picato®

darf nicht im Bereich offener Wunden oder geschädigter Haut mit beeinträchtigter Barrierefunktion aufgetragen werden.

Picato® soll nicht in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen verwendet werden.

Lokale Hautreaktionen

Nach der topischen Anwendung von Picato® muss mit lokalen Hautreaktionen wie Erythem, Schälen/Schuppung und Krustenbildung gerechnet werden. Die lokalen Hautreaktionen sind vorübergehend und treten typischerweise innerhalb eines Tages nach Behandlungsbeginn auf. Ihre maximale Intensität erreichen sie bis zu eine Woche nach Behandlungsabschluss. Meist heilen lokale Hautreaktionen bei der Behandlung von Flächen im Gesicht oder auf der Kopfhaut innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn, und bei der Behandlung von Flächen an Stamm und Extremitäten innerhalb von 4 Wochen nach Behandlungsbeginn wieder ab. Das Behandlungsergebnis kann erst nach dem Abheilen der lokalen Hautreaktionen angemessen beurteilt werden.

UV-Exposition

Es wurden Studien durchgeführt, um den Einfluss von UV-Bestrahlung der Haut nach ein- und mehrmaliger Anwendung von 100 Mikrogramm Ingenolmebutat / g zu beurteilen. Ingenolmebutat zeigte keinerlei Potential für Photoirritation oder lichtallergische Effekte. Dennoch sollte aufgrund der Natur der Erkrankung ein übermäßiger Kontakt mit Sonnenlicht (inklusive Höhensonne und Solarium) vermieden oder minimiert werden.

Behandlung von Aktinischen Keratosen

Bei Läsionen, die klinisch untypisch für Aktinische Keratosen erscheinen oder den Verdacht auf Malignität erwecken, sollte eine Biopsie durchgeführt werden, um eine angemessene Therapie zu bestimmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wechselwirkungen mit systemisch absorbierten Arzneimitteln werden als äußerst gering erachtet, da Picato® nicht systemisch absorbiert wird.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Ingenolmebutat bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien zeigten geringe embryo-fetale Toxizität. Ein Risiko für Menschen, die topisch mit Ingenolmebutat behandelt werden, wird als unwahrscheinlich

erachtet, da Picato® nicht systemisch absorbiert wird. Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Picato® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kleinkind zu erwarten, da Picato® nicht systemisch absorbiert wird. Die stillende Mutter soll angewiesen werden, den Körperkontakt des Neugeborenen/ Kleinkinds mit der behandelten Fläche während 6 Stunden nach dem Auftragen von Picato® zu vermeiden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Ingenolmebutat durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Picato® hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit.

Überdosierung

Die Überdosierung von Picato® kann zu einer erhöhten Inzidenz von lokalen Hautreaktionen führen. Die Maßnahmen nach Überdosierung bestehen in der Behandlung der klinischen Symptome.

Aufbewahrungshinweise

Im Kühlschrank aufbewahren (2°C - 8°C). Nur zur einmaligen Anwendung. Eine bereits geöffnete Tube darf nicht erneut verwendet werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es gibt im European Public Assessment Report (EPAR) für Picato® keinen Anhang IV, da es für Ingenolmebutat Gel keine Anforderungen gibt, die im Anhang IV abzubilden wären (European Medicines Agency 2012).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die zuvor genannten.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

LEO Pharma gewährleistet, dass ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem vorhanden ist, welches gemäß der Verpflichtungen, die sich aus dem Pharmakovigilanzplan ergeben, eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels sicherstellt.

Folgende Maßnahmen sind im EU-Risk-Management-Plan beschrieben und wurden im EPAR veröffentlicht (European Medicines Agency 2012).

Tabelle 3-37: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (Routine- und darüber hinausgehende Maßnahmen)
<p><i>Identifiziertes Risiko:</i></p> <p>Lokale Hautreaktionen</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Die Fach- und Gebrauchsinformationen enthalten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu Auftreten und klinischem Erscheinungsbild lokaler Hautreaktionen (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b; LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d).</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformationen:</p> <p>Lokale Hautreaktionen</p> <p>Nach der topischen Anwendung von Picato® muss mit lokalen Hautreaktionen wie Erythem, Schälen/Schuppung und Krustenbildung gerechnet werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die lokalen Hautreaktionen sind vorübergehend und treten typischerweise innerhalb eines Tages nach Behandlungsbeginn auf. Ihre maximale Intensität erreichen sie bis zu eine Woche nach Behandlungsabschluss. Meist heilen lokale Hautreaktionen bei der Behandlung von Flächen im Gesicht oder auf der Kopfhaut innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn, und bei der Behandlung von Flächen an Stamm oder Extremitäten innerhalb von 4 Wochen nach Behandlungsbeginn wieder ab. Das Behandlungsergebnis kann erst nach dem Abheilen der lokalen Hautreaktionen angemessen beurteilt werden.</p> <p>Allgemein:</p> <p>Die Anwendung von Picato® wird nicht empfohlen, bevor sich die Haut von vorhergehenden Behandlungen mit anderen Arzneimitteln oder chirurgischen Eingriffen erholt hat. Picato® darf nicht im Bereich offener Wunden oder geschädigter Haut mit beeinträchtigter Barrierefunktion aufgetragen werden.</p> <p>Picato® soll nicht in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen verwendet werden.</p> <p>Abschnitt 2 der Gebrauchsinformationen:</p> <p>Stellen Sie sicher, dass Ihre Haut sich von anderen Behandlungen oder chirurgischen Eingriffen erholt hat, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Tragen Sie Picato® nicht auf offene</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (Routine- und darüber hinausgehende Maßnahmen)
	<p>Wunden oder vorgeschädigte Haut auf.</p> <p>Lokale Hautreaktionen sind in Tabelle 1 der Fachinformationen aufgelistet.</p> <p>Abschnitt 4.8 der Fachinformationen (Tabelle 1):</p> <p>Erosion an der Anwendungsstelle Bläschen an der Anwendungsstelle Schwellung an der Anwendungsstelle Exfoliation an der Anwendungsstelle Schorf an der Anwendungsstelle Erythem an der Anwendungsstelle Schmerz an der Anwendungsstelle Juckreiz an der Anwendungsstelle Reizung an der Anwendungsstelle Ausfluss an der Anwendungsstelle Paraesthesie an der Anwendungsstelle Ulkus an der Anwendungsstelle Erwärmung an der Anwendungsstelle</p> <p>Abschnitt 4 der Gebrauchsinformationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teile der äußeren Hautschicht können sich ablösen (Erosion) - Blasen (Bläschen, Pusteln) - Schwellung - Schälen (Exfoliation) - Schorfbildung - Rötung infolge erweiterter kleiner Blutgefäße (Erythem)
<p><i>Identifiziertes Risiko:</i></p> <p>Erkrankungen an den Augen</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Die Fach- und Gebrauchsinformationen enthalten detaillierte Anweisungen zur fachgerechten Anwendung von Picato® zur Risikominimierung (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b; LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d).</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformationen:</p> <p>Kontakt mit den Augen</p> <p>Der Kontakt mit den Augen ist zu vermeiden. Bei einem</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (Routine- und darüber hinausgehende Maßnahmen)
	<p>unabsichtlichen Kontakt müssen die Augen sofort mit viel Wasser gespült werden und der Patient muss so schnell wie möglich medizinische Hilfe aufsuchen. Nach versehentlichem Augenkontakt mit Picato® muss mit Augenerkrankungen wie Augenschmerz, Augenlid-Ödem und periorbitalem Ödem gerechnet werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).</p> <p>Abschnitt 2 der Gebrauchsinformationen:</p> <p>Vermeiden Sie den Kontakt mit den Augen. Bei einem unabsichtlichen Kontakt spülen Sie das Gel mit viel Wasser aus und suchen Sie so schnell wie möglich medizinische Hilfe auf.</p> <p>Lokale Hautreaktionen sind in Tabelle 1 der Fachinformationen aufgelistet.</p> <p>Abschnitt 4.8 der Fachinformationen (Tabelle 1):</p> <p>Augenlidödem Augenschmerz Periorbitalödem</p> <p>Abschnitt 2 der Gebrauchsinformationen:</p> <p>Schwellung des Bereiches um die Augen (Periorbital-Ödem) Schwellung (Ödem) des Augenlids Augenschmerzen</p>
<p><i>Mögliches Risiko:</i></p> <p>Progression zu einem spinozellulären Karzinom</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Den Fachinformationen wurde eine Beschreibung der beobachteten Inzidenz des spinozellulären Karzinoms 12 Monate nach der Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (Picato®) beigefügt (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b; LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d).</p> <p>Abschnitt 5.1 der Fachinformationen:</p> <p>In den klinischen Aktinische-Keratose-Studien, die mit Ingenolmebutat durchgeführt wurden, war die Rate der berichteten spinozellulären Karzinome im Behandlungsareal bei Studienende</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (Routine- und darüber hinausgehende Maßnahmen)
	<p>(Tag 57) bei den mit Ingenolmebutat-Gel behandelten Patienten (0,3 %, 3 von 1.165 Patienten) vergleichbar mit der von Vehikel-behandelten Patienten (0,3 %, 2 von 632 Patienten).</p> <p>In den drei prospektiven Langzeit-Nachbeobachtungsstudien über 1 Jahr wurde bei keinem Patienten ein spinozelluläres Karzinom in der Behandlungsfläche gefunden (0 von 184 Patienten, die zuvor mit Ingenolmebutat behandelt wurden).</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Eine klinische Studie zur Auswirkung von Ingenolmebutat Gel auf die Progression Aktinischer Keratosen zu spinozellulären Karzinomen ist in Planung.</p>
<p><i>Mögliches Risiko:</i></p> <p>Überdosierung nach Behandlung an mehreren Lokalisationen</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Die Fach- und Gebrauchsinformationen enthalten Hinweise zur Art der ordnungsgemäßen Anwendung, um zusätzliche Risiken zu minimieren (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b; LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d).</p> <p>Abschnitt 4.2 der Fachinformationen:</p> <p>Der Inhalt einer Tube reicht für eine Behandlungsfläche von 25 cm² (z. B. 5 cm x 5 cm). Der Inhalt der Tube wird auf eine Behandlungsfläche von 25 cm² aufgetragen.</p> <p>Abschnitt 2 der Gebrauchsinformationen:</p> <p>Tragen Sie den Inhalt einer Tube auf eine Fläche von 25 cm² auf (z. B. 5 cm x 5 cm).</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (Routine- und darüber hinausgehende Maßnahmen)
<p><i>Wichtige Information:</i> <i>fehlende</i></p> <p>Wiederholte Anwendung Patienten <i>bei</i></p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Die Fach- und Gebrauchsinformationen enthalten Hinweise, dass jede Tube zum einmaligen Gebrauch bestimmt ist, die nach Anwendung entsorgt werden soll (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b; LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d).</p> <p>Abschnitt 4.2 der Fachinformationen:</p> <p>Die Tube ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt und wird nach Anwendung entsorgt (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).</p> <p>Abschnitt 2 der Gebrauchsinformationen:</p> <p>Dieses Arzneimittel ist zur Behandlung einer Hautfläche von 25 cm² über zwei Tage bestimmt. Dies muss strikt eingehalten werden.</p> <p>Abschnitt 5 der Gebrauchsinformationen:</p> <p>Nur zur einmaligen Anwendung. Verwenden Sie eine bereits geöffnete Tube nicht erneut.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Maßnahmen</p> <p>Eine klinische Studie zur Bewertung des Sicherheitsprofils bei wiederholter Anwendung von Ingenolmebutat Gel ist in Planung.</p>
<p><i>Wichtige Information:</i> <i>fehlende</i></p> <p>Anwendung Patienten <i>bei</i></p> <p>immunsupprimierten Patienten</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Die Fachinformationen enthalten Hinweise, dass es keine Erfahrung bei der Behandlung von immunsupprimierten Patienten gibt (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b).</p> <p>Abschnitt 4.2 der Fachinformationen:</p> <p>Es stehen keine klinischen Daten zur Behandlung von immunsupprimierten Patienten zur Verfügung, aber systemische Auswirkungen werden nicht erwartet, da Ingenolmebutat nicht systemisch absorbiert wird.</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (Routine- und darüber hinausgehende Maßnahmen)
<p><i>Wichtige fehlende Information:</i> Phototoxizität</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Die Fach- und Gebrauchsinformationen enthalten Vorsichtsmaßnahmen für die ordnungsgemäße Anwendung des Produkts (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b; LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d).</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformationen:</p> <p>Es wurden Studien durchgeführt, um den Einfluss von UV-Bestrahlung der Haut nach ein- und mehrmaliger Anwendung von 100 Mikrogramm/g Ingenolmebutat zu beurteilen. Ingenolmebutat zeigte keinerlei Potential für Photoirritation oder lichtallergische Effekte. Dennoch sollte aufgrund der Natur der Erkrankung ein übermäßiger Kontakt mit Sonnenlicht (inklusive Höhensonne und Solarium) vermieden oder minimiert werden.</p> <p>Abschnitt 2 der Gebrauchsinformationen:</p> <p>Vermeiden Sie Sonnenlicht so weit wie möglich (einschließlich Höhensonne und Solarium).</p>
<p><i>Wichtige fehlende Information:</i> Überempfindlichkeit</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Die Fach- und Gebrauchsinformationen enthalten Vorsichtsmaßnahmen für die ordnungsgemäße Anwendung des Produkts (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b; LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d).</p> <p>Abschnitt 4.3 der Fachinformationen:</p> <p>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p>Abschnitt 2 der Gebrauchsinformationen:</p> <p>Picato darf nicht angewendet werden</p> <p>Wenn Sie allergisch gegen Ingenolmebutat oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgeführt in Abschnitt 6 der Gebrauchsinformation).</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (Routine- und darüber hinausgehende Maßnahmen)
<p><i>Wichtige fehlende Information:</i> Hypopigmentierung</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Die Fach- und Gebrauchsinformationen enthalten Vorsichtsmaßnahmen für die ordnungsgemäße Anwendung des Produkts zur Minimierung des Risikos einer Hyperpigmentierung (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b; LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d).</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformationen: Dennoch sollte aufgrund der Natur der Erkrankung ein übermäßiger Kontakt mit Sonnenlicht (inklusive Höhensonne und Solarium) vermieden oder minimiert werden.</p> <p>Abschnitt 2 der Gebrauchsinformationen: Vermeiden Sie Sonnenlicht so weit wie möglich (einschließlich Höhensonne und Solarium).</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bisher stehen keine klinischen Daten zu mehr als einem Behandlungszyklus von 2 bzw. 3 aufeinanderfolgenden Tagen zur Verfügung.

Bisher stehen keine klinischen Daten zur Behandlung von mehr als einem Hautabschnitt zur Verfügung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da es sich bei der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen um die Zielpopulation handelt.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen wurden den Fach- und Gebrauchsinformationen von Ingenolmebutat Gel (150 Mikrogramm / g) bzw. Ingenolmebutat Gel (500 Mikrogramm / g), sowie dem EPAR entnommen (LEO Pharma 2012a; LEO Pharma 2012b; LEO Pharma 2012c; LEO Pharma 2012d; European Medicines Agency 2012).

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Picato, 2012 [Zugriff: 29.11.2012]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002275/WC500135329.pdf.
2. LEO Pharma. Fachinformation Picato® 150 Mikrogramm/g Gel. 2012a.
3. LEO Pharma. Fachinformation Picato® 500 Mikrogramm/g Gel. 2012b.
4. LEO Pharma. Gebrauchsinformation Picato® 150 Mikrogramm/g Gel. 2012c.
5. LEO Pharma. Gebrauchsinformation Picato® 500 Mikrogramm/g Gel. 2012d.