

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ingenolmebutat Gel (Picato®)*

LEO Pharma GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.08.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	17
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	18

**Tabellenverzeichnis**

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

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Strukturformel von Ingenolmebutat .....	6

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
AK	Aktinische Keratosen
ALA	5-Aminolävulinsäure (engl. 5-Aminolevulinic acid)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
COX	Cyclooxygenase
DDD	definierte Tagesdosen (engl. defined daily dose)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. Desoxyribonucleic acid)
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IL	Interleukin
ILDS	International League of Dermatological Societies
MAL	Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (engl. Methyl aminolevulinate)
PDT	Photodynamische Therapie
PKC	Proteinkinase C
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (engl. Ribonucleic acid)
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
UV	Ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
WHOCC	World Health Organization Collaborating Centre

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Ingenolmebutat</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Picato®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>D06BX02</b>

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

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

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

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

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

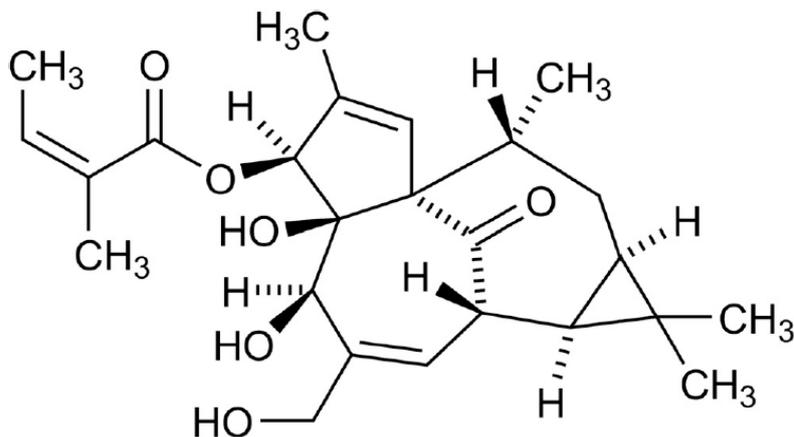


Abbildung 2-1: Strukturformel von Ingenolmebutat

Quelle: Rosen et al. 2012

Ingenolmebutat ist unter dem ATC-Code D06BX02 eingetragen (Dermatika / Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung / Chemotherapeutika zur topischen Anwendung / Andere Chemotherapeutika / Ingenolmebutat) (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2017).

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

Der Wirkmechanismus von Ingenolmebutat ist noch nicht vollständig geklärt, wurde aber sowohl durch *in vitro*- als auch *in vivo*-Modelle intensiv untersucht. Demnach verfügt Ingenolmebutat über einen neuartigen dualen Wirkmechanismus, der sich von anderen derzeit verfügbaren topischen Therapien grundsätzlich unterscheidet und sich klinisch als lokale Hautreaktion im behandelten Bereich manifestiert. Innerhalb weniger Stunden führt Ingenolmebutat zum Zelltod von dysplastischen Keratinozyten im behandelten Hautbereich und löst innerhalb einiger Tage eine, über Neutrophile vermittelte, Antikörper-abhängige Zelltoxizität (Entzündungsreaktion) aus (Rosen et al. 2012). Hierbei haben klinischen Studien zu den biologischen Auswirkungen von Ingenolmebutat Gel gezeigt, dass die topische Anwendung eine epidermale Nekrose, in seltenen Fällen eine dermale Nekrose, und eine deutliche Entzündungsreaktion sowohl in der Epidermis als auch in der oberen Dermis der behandelten Haut hervorruft. Hierbei ist die Entzündungsreaktion durch eine Infiltration von T-Zellen, Neutrophilen und Makrophagen charakterisiert und wurde auf Genexpressionsebene von Hautbiopsien und histologisch bestätigt. (Emmert et al. 2016; Ulrich et al. 2016). Nicht-invasive Untersuchungen der behandelten Haut mittels konfokaler Laser-Mikroskopie haben gezeigt, dass die Hautreaktionen auf Ingenolmebutat reversibel waren und eine annähernd vollständige Normalisierung aller gemessenen Parameter am Tag 57 nach Behandlung, gestützt durch klinische Befunde und Tierstudien, gemessen werden konnte (Ulrich et al. 2016).

Beobachtungen aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass die Studienpatienten eine ausgeprägtere Reaktion auf die Feldtherapie mit Ingenolmebutat Gel in Bereichen mit sichtbaren klinischen AK Läsionen hatten als in Bereichen mit normal gealterter, nicht sonnengeschädigter Haut als Referenz (Emmert et al. 2016; Ulrich et al. 2016). Obwohl die Ursache für diese offensichtlich läsionale Selektivität ist bislang nicht vollständig geklärt, lassen präklinische Daten darauf schließen, dass diese Selektivität aufgrund höherer Wirkstoffakkumulation in den AK-Zellen, einer höheren Empfindlichkeit oder spezifischer Rezeptoren auftritt (Erlendsson et al. 2016; Freiberger et al. 2015; Hampson et al. 2008; Ogbourne et al. 2004; Parker et al. 2017; Stahlhut et al. 2012). So wurden bei *in vitro* Genexpressionsstudien auf Zellkulturebene und in Hautexplantaten ein zweiphasiger Wirkmechanismus beschrieben, welcher über eine spezifische Aktivierung von PKC und damit verbundenen Signalwegen zu einem Verlust der Überlebens- und Teilungsfähigkeit von Keratinozyten führt (Freiberger et al. 2015). Hierbei konnte in präklinischen Studien mit künstlichen Hautmodellen eine konzentrationsabhängige Wirkungsweise definiert werden.

Während in den oberen Schichten der Epidermis eine zytotoxische Konzentration von Ingenolmebutat vorliegt ( $>100 \mu\text{M}$ ), ist im basalen Anteil der Epidermis und der oberen Dermis diese Konzentration um den Faktor 100 niedriger ( $0,01\text{-}1 \mu\text{M}$ ). Dieselbe Verteilung wurde auch in behandelten Hautbiopsien gefunden (Bertelsen et al. 2016). In der hohen Konzentration ( $>100 \mu\text{M}$ ) führt Ingenolmebutat zum Zelltod von proliferierenden (undifferenzierten) Zellen und Tumorzellen. Dies wird verursacht durch eine mitochondriale Schwellung, welche

letztendlich die Zerstörung der intakten Mitochondrienmembran zur Folge hat (Hampson et al. 2005; Ogbourne et al. 2004; Rosen et al. 2012; Stahlhut et al. 2012). Neuere Daten deuten darauf hin, dass Ingenolmebutat eine Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen aus dem endoplasmatischen Retikulum bewirkt, was wie beschrieben nach dem Anschwellen der Mitochondrien und der Zerstörung der Mitochondrienmembran letztlich eine Zellnekrose bedingt (Stahlhut et al. 2012). Zusätzlich wird dies durch die Tatsache unterstützt, dass differenzierte Keratinozyten (äußere Schichten der Epidermis) weniger empfindlich gegenüber Ingenolmebutat sind, als zum Beispiel die Zellen eines spinözellulären Karzinoms oder proliferierende Keratinozyten (Stahlhut et al. 2012). Dies vermag die stärkere klinische Reaktion bei klinisch sichtbaren AK-Läsionen gegenüber Referenzbereichen von normaler Haut zu erklären.

In niedrigen Konzentrationen (0,01-1  $\mu\text{M}$ ) führt Ingenolmebutat zur Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) (Hampson et al. 2008; Zibert et al. 2012). Sowohl die direkte Induktion des Zelltods als auch die PKC-Aktivierung führen zu einer inflammatorischen Aktivierung im gesamten behandelten Bereich (Challacombe et al. 2006; Zibert et al. 2012). Hierbei spielt wahrscheinlich eine PKC-abhängige Freisetzung verschiedener Chemokine wie zum Beispiel Interleukin (IL)-8, was eine Infiltration von Immunzellen und insbesondere von Neutrophilen zur Folge hat, eine Rolle (Bertelsen et al. 2016; Challacombe et al. 2006; Zibert et al. 2012). Die Rekrutierung von Neutrophilen an der Entzündungsstelle erfordert die Aktivierung des vaskulären Endothels, um so die Bindung der Neutrophilen zu fördern, was eine Voraussetzung für die Extravasation und Gewebeeinfiltration darstellt (Challacombe et al. 2006). Durch die vorübergehende Aktivierung der entsprechenden PKC-Isoformen kommt es zur Aktivierung einer lokalen Immunreaktion, einschließlich der Aktivierung von Endothelzellen, um die Adhäsion, Migration und Aktivierung der Neutrophilen zu unterstützen (Challacombe et al. 2006; Hampson et al. 2008; Kedei et al. 2004; Rosen et al. 2012). So ließ sich bei Kontakt mit niedrigen Konzentrationen bei intakten proliferierenden Keratinozyten und Endothelzellen, nicht aber bei Krebszellen, eine hohe Produktion von Tumornekrosefaktor-alpha ( $\text{TNF-}\alpha$ ) beobachten (Challacombe et al. 2006; Zibert et al. 2012). Das sekretierte  $\text{TNF-}\alpha$  bindet an die Oberflächenrezeptoren  $\text{TNF-R1}$  und  $\text{TNF-R2}$ , wodurch es zu einer Aktivierung verschiedener Signalkaskaden kommt. Ein möglicher Weg ist die Aktivierung der sogenannten Caspase-Kaskade, die letztendlich zum programmierten Zelltod führt (Locksley et al. 2001). Somit kann eine durch Ingenolmebutat ausgelöste Freisetzung inflammatorischer Zytokine (z. B.  $\text{TNF-}\alpha$ ) durch normale Keratinozyten und Endothelzellen zur Beseitigung der AK in der behandelten Fläche beitragen (Fecker et al. 2010). Daraus lässt sich schließen, dass Ingenolmebutat multiple Zellantworten hervorruft, die einerseits durch den direkten zytotoxischen Effekt in hohen Konzentrationen und andererseits durch die Modulation der PKC-Isoformen in niedrigen Konzentrationen bedingt sind (Challacombe et al. 2006; Freiberger et al. 2015; Kedei et al. 2004; Ogbourne et al. 2004; Rosen et al. 2012).

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

darstellen (Berg et al. 1996; Cozzi et al. 2012; Rebel et al. 2001; Rebel et al. 2005). Bei Mäusen, die einer kontinuierlichen oder mehrfach wöchentlichen UV-Exposition ausgesetzt wurden, konnte durch die Behandlung eines Feldes mit Ingenolmebutat-Gel eindrucksvoll gezeigt werden, dass eine Entwicklung von dysplastischen Zellen in der Epidermis, ein Fortschreiten von Lichtschäden und ein Voranschreiten einer Krebsentstehung verhindert wurde (Erlendsson et al. 2016), indem die Anzahl der p53-Mutationen in den Zellen des behandelten Feldes signifikant reduziert wurde (Cozzi et al. 2012). Diese und auch klinische Daten zeigen, dass Ingenolmebutat subklinische Läsionen zu entfernen vermag und die weitere Entwicklung zu größeren und schwereren Läsionen verhindert (Cozzi et al. 2012; Erlendsson et al. 2016; Ulrich et al. 2016). In einer kürzlich veröffentlichten klinischen Studie wurden weitere Aspekte zum Wirkmechanismus von Ingenolmebutat gezeigt (Bobyry et al. 2016): Bei allen behandelten Patienten wurde die Neubildung von Blutgefäßen (Neo-Angiogenese) vermindert. Außerdem war die Expression von p63 (aus der Familie der p53-Tumor-Suppressoren), die in AK erhöht ist, nach der Behandlung mit Ingenolmebutat signifikant herabreguliert. Beide Aspekte spielen in Hinblick auf die Weiterentwicklung von AK zu Hautkrebs eine wichtige Rolle.

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

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

Für die Vielzahl der klinischen Manifestationen der AK steht ein (DDG 2011)e Anzahl ablativer und topischer Verfahren zur Verfügung (Werner et al. 2015).

Während physikalisch destruierende Interventionen primär läsionsgerichtete Verfahren darstellen, werden die topischen Anwendungen auch dem Problem der Feldkanzerisierung und der Erfassung subklinischer Läsionen gerecht (Berker et al. 2017; DDG 2011; Werner et al. 2015).

### **Chirurgische Therapie**

Die operative Entfernung von AK erlaubt eine histopathologische Beurteilung, in der ein mögliches invasives Wachstum festgestellt werden kann (Berker et al. 2017). Eine chirurgische Exzision des gesamten befallenen Areals ist allerdings nicht praktikabel (DDG 2011).

### **Kryotherapie**

Die Kryotherapie ist ein physikalisches Behandlungsverfahren, bei dem in der Regel mit flüssigem Stickstoff unspezifisch atypische, aber auch normale Epithelzellen zerstört werden (DDG 2011). Die Kryotherapie kann schnell durchgeführt werden und wird bei sachgerechter

Anwendung in der Regel gut vertragen, allerdings existiert keine endgültige Standardisierung bezüglich Häufigkeit, Dauer, Intensität und spezifischer Temperatur im behandelten Areal (Berker et al. 2017; DDG 2011). Als bleibende Nebenwirkungen werden sowohl Hypo- und Hyperpigmentierung als auch weniger häufig Narbenbildung beobachtet (Berker et al. 2017; Zouboulis und Röhrs 2005).

### **Topische photodynamische Therapie (PDT)**

Die topische PDT bewirkt eine selektive Zerstörung von epidermal und subepidermal gelegenen Hauttumorzellen, was mittels Auftragen einer photosensibilisierenden Substanz und der Anwendung von Licht bei Anwesenheit von Sauerstoff erreicht wird (2011; Morton et al. 2015). Als photosensibilisierende Substanzen werden am häufigsten 5-Aminolävulinsäure (synonym 5-Amino-4-oxopentansäure, ALA) und Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAL) eingesetzt, welche Vorstufen des Hämoglobins sind, die von den Tumorzellen aufgrund ihres erhöhten Metabolismus vermehrt aufgenommen und zu Porphyrin-Zwischenstufen umgewandelt werden (DDG 2011; Morton et al. 2015). Die anschließende Bestrahlung mit hochenergetischem Licht führt zur Anregung der Porphyrine und der Entstehung von zelltoxisch wirkenden reaktiven Sauerstoffspezies (Braathen et al. 2007; Morton et al. 2015).

#### ***Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAL)***

MAL ist unter dem Handelsnamen Metvix<sup>®</sup> in Deutschland seit 2002 zugelassen und indiziert zur „Behandlung von dünnen oder nicht-hyperkeratotischen und nicht-pigmentierten aktinischen Keratosen auf Gesicht oder Kopfhaut, wenn andere Therapien als weniger geeignet angesehen werden“, und zwar in Kombination mit einer Rotlichtbestrahlung oder neuerdings auch unter Verwendung von Tageslicht, sofern es sich um leichte bis mittelschwere AK-Läsionen handelt (Galderma 2017b). Daneben ist MAL seit 2016 auch unter dem Handelsnamen Luxerm<sup>®</sup> mit gleicher Indikation zugelassen, wobei lediglich die Verwendung von Tageslicht vorgesehen ist (Galderma 2017a).

#### ***5-Aminolävulinsäure (ALA)***

ALA ist seit 2009 als wirkstoffhaltiges Pflaster (Alacare<sup>®</sup>) (Photonamic 2015) und seit 2011 als gelartige Nanoemulsion (Ameluz<sup>®</sup>) in Deutschland zugelassen (Biofrontera 2018; Hauschild et al. 2009; Szeimies et al. 2010) und wird ausschließlich mit einer Rotlichtbestrahlung kombiniert. Das Anwendungsgebiet von Alacare<sup>®</sup> ist die „einmalige Behandlung von leichten aktinischen Keratosen (AK) im Gesicht und auf der Kopfhaut (unbehaarte Bereiche) mit einem Durchmesser von maximal 1,8 cm“ (Photonamic 2015), bei Ameluz<sup>®</sup> ist es die „Behandlung aktinischer Keratosen leichten bis mittelschweren Schweregrads“.

### **Topische medikamentöse Therapie**

Den meisten topischen Therapien zur Behandlung der AK ist gemein, dass sie auf einen flächigen Bereich in den betroffenen Hautarealen aufgetragen werden, um über pharmakologische Wirkungen die Zellen der AK zu zerstören. Dadurch kann neben der Beseitigung der sichtbaren Läsionen auch die Behandlung subklinischer Läsionen in den umgebenden Feldern erfolgen – eine sogenannte Feldtherapie. Gegenwärtig beruhen die in Deutschland zugelassenen

rein topisch medikamentösen Behandlungsformen auf folgenden Wirkstoffen: 5-Fluorouracil (5-FU), Imiquimod, Diclofenac oder einer Kombination von 5-FU und Salicylsäure.

### ***5-Fluorouracil (5-FU)***

Der Wirkstoff 5-FU zur Therapie von AK ist in Deutschland seit 1975 als 5 % Creme unter dem Handelsnamen Efudix<sup>®</sup> zugelassen (MEDA Pharma 2016b). Efudix<sup>®</sup> ist ein topisches Zytostatikum, dessen Anwendungsgebiete u. a. „prämaligne Hautveränderungen wie aktinische Keratosen oder Morbus Bowen“ sind (MEDA Pharma 2016b). In den USA ist neben der 5 % Creme (Efudex<sup>®</sup>) auch eine 2 % Creme (Efudex<sup>®</sup>), eine 1 % Creme (Fluoroplex<sup>®</sup>) sowie die 0,5 % Creme (Carac<sup>®</sup>) erhältlich.

5-FU ist unter dem ATC-Code L01BC02 eingetragen (Antineoplastische und immunmodulierende Mittel / Antineoplastische Mittel / Antimetaboliten / Pyrimidin-Analoga / Fluorouracil) (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2017).

5-FU (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 130,08 g / mol) gehört als Fluoropyrimidin zur Gruppe der Pyrimidin-Analoga und wird als Antimetabolit aufgrund seiner Strukturähnlichkeit mit den Pyrimidinbasen Cytosin und Thymin (in der Desoxyribonukleinsäure (DNA) enthalten) beziehungsweise Uracil (in der Ribonukleinsäure (RNA) enthalten) an ihrer Stelle in die DNA bzw. RNA eingebaut (Heidelberger et al. 1957).

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

In Deutschland ist eine Therapie mit 5-FU (5 %) Creme zweimal täglich bei AK seit vielen Jahren etabliert (DDG 2011; Eaglstein et al. 1970; Epstein 1977; Lawrence et al. 1995). Die Behandlung erfolgt in so ausreichendem Maße, dass die betroffenen Läsionen abgedeckt sind und soll so lange fortgesetzt werden, bis die entzündliche Reaktion das Erosionsstadium erreicht hat; typischerweise nach 2 bis 4 Wochen. Möglicherweise wird eine vollständige Abheilung der Läsionen erst nach 1 bis 2 Monaten sichtbar (MEDA Pharma 2016b). Die systemische Absorptionsrate von 5-FU (5 %) liegt bei 1 – 10 % bei topischer Applikation auf intakter Haut und kann 60 – 80 % bei Applikation auf Hautstellen mit pathologisch veränderter Barrierefunktion (wie z.B. bei Ulzerationen) erreichen. Die systemische Wirkung von 5-FU betrifft vor allem proliferierende Zellen, weshalb es insbesondere zu Knochenmarksdepression und Schäden an der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes kommen kann (MEDA Pharma 2016b).

***Kombination 5-FU mit Salicylsäure***

Der Kombination aus 5-FU (5 mg/g entspricht 0,5 %) und Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) liegt ein prinzipiell identischer Wirkmechanismus zu Grunde wie dem von 5-FU (5 %). Diese Behandlung ist aufgrund der in der Fachinformation beschriebenen Anwendung von ihrer Charakteristik her keine feldgerichtete Therapie, sondern kann gezielt auf bis zu 10 Läsionen aufgetragen werden, wobei die Gesamtfläche auf 25cm<sup>2</sup> beschränkt ist (Almirall Hermal 2017). Hierdurch kann die lokale Hautreaktionen der niedrig dosierten 5-FU Behandlung eingegrenzt werden (Schlaak und Simon 2010).

In Deutschland ist dieses Kombinationspräparat unter dem Markennamen Actikerall<sup>®</sup> erhältlich (Almirall Hermal 2017) und ist unter dem ATC-Code L01BC52 eingetragen (Antineoplastische und immunmodulierende Mittel / Antineoplastische Mittel / Antimetaboliten / Pyrimidin-Analoga / Fluorouracil, Kombinationen).

Durch den Zusatz von Salicylsäure wird die Behandlung typischer AK-Läsionen trotz niedriger Dosierung von 5-FU möglich. So wird diese Kombination „zur topischen Behandlung leicht tastbarer und/oder mäßig dicker hyperkeratotischer aktinischer Keratosen (Grad I/II) bei immunkompetenten erwachsenen Patienten angewendet“ (Almirall Hermal 2017), wobei die Intensitätsstufe Grad I/II auf der vierstufigen Skala von Olsen et al. von 1991 basiert (Almirall Hermal 2017; Olsen et al. 1991). Topische Salicylsäure hat eine keratolytische Wirkung und verbessert so die Wirkstoffaufnahme in die Haut. Salicylsäure löst die kovalent an die kornifizierten Zellen gebundenen interzellulären Lipide, was zu einer Lockerung und Auflösung der Hornschicht führt (Almirall Hermal 2017). Somit stellt die Therapie von 5-FU (0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (10 %) eher eine Behandlungsmöglichkeit für die läsionsgerichtete topische Therapie der AK dar.

Das Nebenwirkungsprofil entspricht im Wesentlichen dem der Behandlung mit 5-FU (5 %), wobei durch die geringere Konzentration des Wirkstoffes in der Kombination diese geringer ausgeprägt sein dürften. In einer Absorptionsstudie an Schweinen wurde nach kutaner Anwendung kein Fluorouracil im Serum festgestellt, auch nicht bei großen Mengen (Almirall Hermal 2017). Da bei hyperkeratotischen AK das Eindringen des Wirkstoffes besonders erschwert ist, enthält das Fertigarzneimittel als weitere Bestandteile neben 5-FU sowohl die keratolytisch wirksame Salicylsäure als auch das solubilisierende Dimethylsulfoxid.

***Imiquimod***

Imiquimod ist zur Therapie von AK in Deutschland als 5 % Creme unter dem Handelsnamen Aldara<sup>®</sup> zugelassen (MEDA Pharma 2016a). Die Zulassung beinhaltet die topische Behandlung von „klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen (AK) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn die Größe oder die Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und/oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind“ (MEDA Pharma 2016a). Die Zulassung erstreckt sich neben der Behandlung der AK im Gesicht oder der Kopfhaut auch auf die Behandlung äußerlicher Feigwarzen im Genital-

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und Perianalbereich (Condylomata acuminata) sowie kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen (MEDA Pharma 2016a). In Deutschland ist neben der 5 % Creme (Aldara®) auch eine 3,75 % Creme (Zyclara®, EU-Zulassung seit 23.08.2012) (MEDA Pharma 2018), in den USA auch eine 2,5 % Creme (Zyclara®) zugelassen.

Imiquimod (5 %) ist unter dem ATC-Code D06BB10 eingetragen (Dermatika / Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung / Chemotherapeutika zur topischen Anwendung / Antivirale Mittel / Imiquimod) (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2017).

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

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

Gemäß der Fachinformation soll Imiquimod (5 %) bei der Behandlung von AK vier Wochen lang jeweils dreimal wöchentlich ca. acht Stunden lang auf der Haut belassen werden. Dabei soll eine ausreichende Menge Creme verwendet werden, um den zu behandelnden Bereich komplett zu bedecken. Die Abheilung der AKs soll nach einem vierwöchigen behandlungsfreien Zeitraum beurteilt werden. Eine Fortsetzung der Behandlung über weitere vier Wochen soll erfolgen, falls dann noch Läsionen vorhanden sind (MEDA Pharma 2016a).

### ***Diclofenac***

Diclofenac ist als topische Therapie in Deutschland in Form von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) unter den Handelsnamen Solaraze® und Solacutan® „zur Behandlung von aktinischen Keratosen“ zugelassen (Almirall Hermal 2018; Dermapharm 2016). Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wird wegen seiner Wirkung und guten Verträglichkeit häufig eingesetzt (Merk 2007; Pirard et al. 2005). Allerdings muss das Gel zweimal täglich über einen Zeitraum von 60 - 90 Tagen angewendet werden (Almirall Hermal 2018; Dermapharm 2016). Eine derart langwierige Behandlung wird selten konsequent und dauerhaft von den Patienten befolgt (WHO 2003).

Der Wirkstoff von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zur topischen Anwendung ist Diclofenac-Natrium. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist Diclofenac unter dem ATC-Code D11AX18 eingetragen (Dermatika / Andere Dermatika / Andere Dermatika / Andere Dermatika / Diclofenac) (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2017).

Diclofenac ist ein Arylsäurederivat ( $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$ ,  $M = 296,15 \text{ g/mol}$ ).

Der Wirkmechanismus bei AK ist nicht vollständig bekannt, ein Zusammenhang mit der Hemmung des Cyclooxygenase (COX) Stoffwechselweges ist möglich (Almirall Hermal 2018). Diclofenac dringt in das Gewebe ein und verhindert durch die Inhibition von COX-1 und COX-2 die Synthese von Prostaglandin  $E_2$ . Darüber hinaus scheinen an den COX-2 vermittelten Wirkungen auch eine Induktion von Apoptose sowie anti-angiogene Effekte mitzuwirken. Eine immunhistochemische Analyse zeigte eine signifikante Abnahme der Expression von COX-2, Cluster of Differentiation (CD) 3 und CD8. Zudem erfolgte eine klare Reduktion der CD31-Expression, die als Marker für Prozesse der Angiogenese gelten. Untersuchungen zur Pathogenese epithelialer, maligner Tumoren einschließlich der Haut zeigten, dass die induzierbare COX-2 durch Förderung der Proliferation und Neoangiogenese sowie Hemmung der Apoptose die Karzinogenese vorantreiben kann (Fecker et al. 2007; Fecker et al. 2010). COX-2 führt weiterhin über die Hochregulation von Vascular Endothelial Growth Factor zu einer Stimulierung der Tumorangiogenese (Jung et al. 2003). Nicht steroidale Antiphlogistika wie Diclofenac aktivieren den Peroxisome Proliferator-Activated-Receptor-Gamma, welcher die Proliferation von Tumorzellen hemmt (Yamazaki et al. 2002).

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

Gemäß Fachinformation wird Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zweimal täglich auf die betroffenen Hautareale aufgetragen, wobei sich die Menge an der Größe der zu behandelnden Fläche orientiert. Für gewöhnlich wird 0,5 g Gel (eine etwa erbsengroße Portion) auf ein  $5 \times 5 \text{ cm}$  großes betroffenes Areal aufgetragen. Die Anwendung erfolgt normalerweise über 60 - 90 Tage. Eine optimale therapeutische Wirkung, also im Idealfall eine vollständige Abheilung der Läsion(en), kann möglicherweise erst in einem Zeitraum von 30 Tagen nach abgeschlossener Therapie eintreten. Als Höchstmenge soll maximal 8 g pro Tag verwendet werden (Almirall Hermal 2018).

### ***Retinoide***

Retinoide sind in Deutschland nicht zur Therapie der AK zugelassen, wurden aber von der S1-Leitlinie erwähnt (DDG 2011; Morton et al. 2015; Stockfleth et al. 2012). Retinoide besitzen immunmodulierende und entzündungshemmende Eigenschaften. Sie senken eine erhöhte

Zellproliferation durch Blockade von Aktivatorproteinen (AP-1) und interferieren mit der Bildung von Zytokinen (Mutschler et al. 2008). AK können durch längere lokale Applikation zur Abheilung gebracht werden (Lüllmann et al. 1999). Die Studienlage ist allerdings nicht eindeutig, einige Studien konnten keinen Nutzen bezüglich Heilung und Prophylaxe von AK nachweisen (Campanelli und Naldi 2002; Humphreys et al. 1996).

### **Zusammenfassung und Unterschied zu Ingenolmebutat**

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

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

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

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

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

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

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Picato <sup>®</sup> ist indiziert für die topische Behandlung von nicht hyperkeratotischen, nichthypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.	nein	15.11.2012	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben stammen aus den Fachinformationen von Ingenolmebutat Gel (Picato<sup>®</sup>) mit dem Stand Juli 2017 (LEO Pharma 2017a, 2017b).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Es liegt kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet vor.	–

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

Nicht zutreffend.

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

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

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

#### **Abschnitt 2.1**

Die administrativen Angaben zu Ingenolmebutat Gel wurden direkt den Fachinformationen (LEO Pharma 2017a, 2017b) und der Lauer-Taxe (Lauer-Fischer 2018) entnommen. Diese Quellen enthalten die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben.

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

Anhand einer Leitlinienrecherche und der Konsultation von Fachinformationen wurden weitere in Deutschland empfohlene und zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet identifiziert. Im Rahmen der Leitlinienrecherche wurden die Webseiten folgender Institutionen konsultiert: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (<http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (<http://www.leitlinien.de/>), National Guideline Clearinghouse (<https://www.guideline.gov/>), Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/guidance>), Weltgesundheitsorganisation (<http://www.who.int/publications/guidelines/en/>). Als Suchbegriffe wurden „aktinische Keratose“, „actinic keratosis“ und „actinic keratoses“ verwendet. Es wurden nur Leitlinien ab 2010 berücksichtigt, um die Aktualität der Empfehlungen zu gewährleisten. Bei der Recherche wurde die S1-Leitlinie zur Behandlung der

aktinischen Keratosen C44.X der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) identifiziert (DDG 2011), deren Gültigkeit bis Ende 2016 ging und auch als Publikation verfügbar ist (Stockfleth et al. 2012). Für 2018 ist die Fertigstellung einer S3-Leitlinie Aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinom der Haut angekündigt (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2016). Durch eine Handsuche konnten weiterhin die von der International League of Dermatological Societies (ILDS) und dem European Dermatology Forum (EDF) herausgegebene europäische S3-Leitlinie sowie die aktuelle Version (2017) der Leitlinie der British Association of Dermatologists gefunden werden (Berker et al. 2017; Werner et al. 2015). Weitere Angaben zu allgemeinen Mechanismen stammen aus der S1-Leitlinie sowie aus der zugrundeliegenden Fachliteratur.

Eine Recherche auf PharmNet.Bund ergab folgende Arzneimittel für AK: Actikerall, Alacare, Aldara, Ameluz, Clobegalen, Efudix, Luxerm, Metvix, Picato, Solacutan und Solaraze. Solacutan ist ein Generikum (gleicher Wirkstoff wie Solaraze), daher wird es hier nicht extra diskutiert. Die Darstellung der verschiedenen Arzneimittel beschränkt sich auf solche mit einer expliziten Zulassung für AK, was bei Clobegalen nicht der Fall ist und darum nicht erläutert wurde. Clobegalen ist ein Kortikosteroid, das eine allgemeine Zulassung für Dermatosen hat, für die eine Behandlung mit einem starken Kortikosteroid angezeigt ist.

Details zu weiteren medikamentösen Therapieverfahren und Informationen zu deren Zulassungen im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden den jeweiligen Fachinformationen der Hersteller entnommen. Die Fachinformationen wurden von der Webseite [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) heruntergeladen, die von der Rote Liste Service GmbH bereitgestellt wird. Der Wortlaut des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes sowie die Anwendung und der ATC-Code wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die ATC-Codes und die Bezeichnungen der ATC-Klassen wurden der aktuellen amtlichen Klassifikation für Deutschland entnommen (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2017). Der Wirkmechanismus der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel wurde der Leitlinie sowie der zugrundeliegenden Fachliteratur entnommen. Zudem wurde in einer nicht-systematischen Recherche nach Informationen zu Pyrimidinanaloga gesucht. Hierbei wurde die Quelle Heidelberger (1957) identifiziert (Heidelberger et al. 1957).

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

## **Abschnitt 2.2**

Wie im Abschnitt gefordert wurde der Wortlaut des Anwendungsgebietes der Fachinformation entnommen (LEO Pharma 2017a, 2017b). Die Fachinformation gibt hierzu gesicherte Informationen. Die Korrespondenz mit dem G-BA stammt aus firmeninternen Abfragen.

## **2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen*

*allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Almirall Hermal 2017. *Fachinformation Actikerall® (Stand: Januar 2017): Wirkstoff: 5-Fluorouracil (0,5%) in Kombination mit Salicylsäure (10%)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013084>, abgerufen am: 25.06.2018.
2. Almirall Hermal 2018. *Fachinformation Solaraze® 3% Gel (Stand: Januar 2018): Wirkstoff: Diclofenac-Natrium*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007858>, abgerufen am: 25.06.2018.
3. Benjamin C. L., Melnikova V. O. und Ananthaswamy, H. N. 2008. *P53 protein and pathogenesis of melanoma and nonmelanoma skin cancer*. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 624 (0065-2598 (Linking)), S. 265–282.
4. Berg R. J., van Kranen H. J., Rebel H. G., Vries A. de, van Vloten W. A., van Kreijl C. F., van der Leun J. C. und Gruijl, F. R. de 1996. *Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation: immunohistochemical detection of mutant p53 protein in clusters of preneoplastic epidermal cells*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (1), S. 274–278.
5. Berker D. de, McGregor J. M., Mohd Mustapa M. F., Exton L. S. und Hughes, B. R. 2017. *British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017*. *The British journal of dermatology* 176 (1), S. 20–43.
6. Bertelsen M., Stahlhut M., Grue-Soerensen G., Liang X., Christensen G. B., Skak K., Engell K. M. und Högborg, T. 2016. *Ingenol Disoxate: A Novel 4-Isoxazolecarboxylate Ester of Ingenol with Improved Properties for Treatment of Actinic Keratosis and Other Non-Melanoma Skin Cancers*. *Dermatol Ther (Heidelb)* 6 (4), S. 599–626.
7. Biofrontera 2018. *Fachinfo Ameluz® Gel (Stand: März 2018): Wirkstoff: 5-Aminolävulinsäure (ALA)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013666>, abgerufen am: 25.06.2018.
8. Bobyr I., Campanati A., Consales V., Martina E., Molinelli E., Diotallevi F., Brisigotti V., Giangiacomi M., Ganzetti G., Giuliodori K. und Offidani, A. 2016. *Ingenol mebutate in actinic keratosis: a clinical, videodermoscopic and immunohistochemical study*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 31 (2), S. 260.
9. Braathen L. R., Szeimies R. M., Basset-Seguin N., Bissonnette R., Foley P., Pariser D., Roelandts R., Wennberg A. M. und Morton, C. A. 2007. *Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus*. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology*. *Journal of the American Academy of Dermatology* 56 (1), S. 125–143.
10. Campanelli A. und Naldi, L. 2002. *A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehyde (0.05%) on the development of actinic keratosis*. *Dermatology* 205 (2), S. 146–152.
11. Challacombe J. M., Suhrbier A., Parsons P. G., Jones B., Hampson P., Kavanagh D., Rainger G. E., Morris M., Lord J. M., Le T. T., Hoang-Le D. und Ogbourne, S. M. 2006. *Neutrophils are a key component of the antitumor efficacy of topical chemotherapy with ingenol-3-angelate*. *The Journal of Immunology* 177 (11), S. 8123–8132.

12. Cozzi S. J., Ogbourne S. M., James C., Rebel H. G., Gruijl F. R. de, Ferguson B., Gardner J., Lee T. T., Larcher T. und Suhrbier, A. 2012. *Ingenol mebutate field-directed treatment of UVB-damaged skin reduces lesion formation and removes mutant p53 patches*. Journal of Investigative Dermatology 132 (4), S. 1263–1271.
13. Dermapharm 2016. *Fachinformation Solacutan® Gel (Stand: August 2016): Wirkstoff: Diclofenac-Natrium*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021263>, abgerufen am: 25.06.2018.
14. Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2016. *Angemeldetes Leitlinienvorhaben, Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut: Registernummer 032 - 022OL*. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/032-022OL.html>, abgerufen am: 03.08.2018.
15. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) 2011. *Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X (Gültigkeit verlängert bis 05.12.2016)*. Verfügbar unter: [http://www.escf-network.eu/fileadmin/user\\_upload/Files/Leitlinie\\_AK\\_K5\\_Ds.pdf](http://www.escf-network.eu/fileadmin/user_upload/Files/Leitlinie_AK_K5_Ds.pdf), abgerufen am: 14.02.2018.
16. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2017. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen.: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018*. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2018/atc-ddd-amtlich-2018.pdf>, abgerufen am: 06.07.2018.
17. Eaglstein W. H., Weinstein G. D. und Frost, P. 1970. *Fluorouracil: mechanism of action in human skin and actinic keratoses. I. Effect on DNA synthesis in vivo*. Archives of Dermatology 101 (2), S. 132–139.
18. Emmert S., Haenssle H. A., Zibert J. R., Schön M., Hald A., Hansen M. H., Litman T. und Schön, M. P. 2016. *Tumor-Preferential Induction of Immune Responses and Epidermal Cell Death in Actinic Keratoses by Ingenol Mebutate*. PLOS ONE 11 (9), S. 1–20.
19. Epstein E. 1977. *Treatment of lip keratoses (actinic cheilitis) with topical fluorouracil*. Archives of Dermatology 113 (7), S. 906–908.
20. Erlendsson A. M., Thaysen-Petersen D., Bay C., Hald A., Skak K., Zibert J. R., Paasch U., Wulf H. C. und Haedersdal, M. 2016. *Repeated Treatments with Ingenol Mebutate Prevents Progression of UV-Induced Photodamage in Hairless Mice*. PLOS ONE 11 (9), S. 1–12.
21. Fecker L. F., Stockfleth E., Braun F. K., Rodust P. M., Schwarz C., Kohler A., Leverkus M. und Eberle, J. 2010. *Enhanced death ligand-induced apoptosis in cutaneous SCC cells by treatment with diclofenac/hyaluronic acid correlates with downregulation of c-FLIP*. Journal of Investigative Dermatology 130 (8), S. 2098–2109.
22. Fecker L. F., Stockfleth E., Nindl I., Ulrich C., Forschner T. und Eberle, J. 2007. *The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*. British Journal of Dermatology 156 Suppl 3 (0007-0963 (Linking)), S. 25–33.
23. Freiberger S. N., Cheng P. F., Iotzova-Weiss G., Neu J., Liu Q., Dziunycz P., Zibert J. R., Dummer R., Skak K., Levesque M. P. und Hofbauer, G. 2015. *Ingenol Mebutate Signals via PKC/MEK/ERK in Keratinocytes and Induces Interleukin Decoy Receptors IL1R2 and IL13RA2*. Mol Cancer Ther. 14 (9), S. 2132–2142.

24. Galderma 2017a. *Fachinformation Luxerm® Creme (Stand: März 2017): Wirkstoff: MAL Methyl(5-amino-4-oxopentanoat)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021167>, abgerufen am: 25.06.2018.
25. Galderma 2017b. *Fachinformation Metvix® Creme (Stand: März 2017): Wirkstoff: MAL Methyl(5-amino-4-oxopentanoat)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007185>, abgerufen am: 25.06.2018.
26. Gruijl F. R. de und Rebel, H. 2008. *Early events in UV carcinogenesis--DNA damage, target cells and mutant p53 foci*. *Photochemistry and Photobiology* 84 (2), S. 382–387.
27. Hampson P., Chahal H., Khanim F., Hayden R., Mulder A., Assi L. K., Bunce C. M. und Lord, J. M. 2005. *PEP005, a selective small-molecule activator of protein kinase C, has potent antileukemic activity mediated via the delta isoform of PKC*. *Blood Journal* 106 (4), S. 1362–1368.
28. Hampson P., Kavanagh D., Smith E., Wang K., Lord J. M. und Ed, Rainger G. 2008. *The anti-tumor agent, ingenol-3-angelate (PEP005), promotes the recruitment of cytotoxic neutrophils by activation of vascular endothelial cells in a PKC-delta dependent manner*. *Cancer Immunology Immunotherapy* 57 (8), S. 1241–1251.
29. Hauschild A., Stockfleth E., Popp G., Borrosch F., Brüning H., Dominicus R., Mensing H., Reinhold U., Reich K., Moor A. C., Stocker M., Ortlund C., Brunnert M. und Szeimies, R. M. 2009. *Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies*. *British Journal of Dermatology* 160 (5), S. 1066–1074.
30. Heidelberger C., Chaudhuri N. K., Danneberg P., Mooren D., Griesbach L., Duschinsky R., Schnitzer R. J., Plevin E. und Scheiner, J. 1957. *Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds*. *Nature* 179 (4561), S. 663–666.
31. Hemmi H., Kaisho T., Takeuchi O., Sato S., Sanjo H., Hoshino K., Horiuchi T., Tomizawa H., Takeda K. und Akira, S. 2002. *Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway*. *Nature Immunology* 3 (2), S. 196–200.
32. Hemmi H., Takeuchi O., Kawai T., Kaisho T., Sato S., Sanjo H., Matsumoto M., Hoshino K., Wagner H., Takeda K. und Akira, S. 2000. *A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA*. *Nature* 408 (6813), S. 740–745.
33. Humphreys T. R., Werth V., Dzubow L. und Kligman, Albert 1996. *Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin*. *Journal of the American Academy of Dermatology* 34 (4), S. 638–644.
34. Jung Y. J., Isaacs J. S., Lee S., Trepel J. und Neckers, L. 2003. *IL-1beta-mediated up-regulation of HIF-1alpha via an NFkappaB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis*. *FASEB Journal* 17 (14), S. 2115–2117.
35. Kedei N., Lundberg D. J., Toth A., Welburn P., Garfield S. H. und Blumberg, P. M. 2004. *Characterization of the interaction of ingenol 3-angelate with protein kinase C*. *Cancer Research* 64 (9), S. 3243–3255.
36. Lauer-Fischer 2018. *WEBAPO Lauer-Taxe (Preis- und Produktstand: 01.07.2018): Picato*. Verfügbar unter: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx>, abgerufen am: 06.07.2018.

37. Lawrence N., Cox S. E., Cockerell C. J., Freeman R. G. und Cruz, P. D., Jr. 1995. *A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses*. Archives of Dermatology 131 (2), S. 176–181.
38. LEO Pharma 2017a. *Fachinformation Picato® 150 Mikrogramm/g Gel (Stand Juli 2017)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014363>, abgerufen am: 25.06.2018.
39. LEO Pharma 2017b. *Fachinformation Picato® 500 Mikrogramm/g Gel (Stand Juli 2017)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014364>, abgerufen am: 25.06.2018.
40. Locksley R. M., Killeen N. und Lenardo, M. J. 2001. *The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology*. Cell 104 (4), S. 487–501.
41. Lüllmann H., Mohr K. und Hein, L. 1999. *Vitamin A (Retinoide) und Derivate*, in: Lüllmann H. et al. (Hrsg.), *Pharmakologie und Toxikologie - Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*, 14., komplett überarbeitete und neu gestaltete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 386–387.
42. Maltusch A., Röwert-Huber J., Matthies C., Lange-Asschenfeldt S. und Stockfleth, E. 2011. *Modes of action of diclofenac 3% hyaluronic acid 2.5% in the treatment of actinic keratosis*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 9 (12), S. 1011–1017.
43. MEDA Pharma 2016a. *Fachinformation Aldara® 5 % Creme (Stand: Dezember 2016)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003976>, abgerufen am: 25.06.2018.
44. MEDA Pharma 2016b. *Fachinformation Efudix® 5 % Creme (5-Fluorouracil) (Stand: Februar 2016)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003786>, abgerufen am: 25.06.2018.
45. MEDA Pharma 2018. *Fachinformation Zyclara 3.75% Creme (Stand: Februar 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014311>, abgerufen am: 25.06.2018.
46. Merk H. F. 2007. *Topical diclofenac in the treatment of actinic keratoses*. International journal of dermatology 46 (1), S. 12–18.
47. Merk H. F. und Bickers D. R. 1992. *Dermatopharmakologie und Dermatotherapie*. Blackwell Wiss.
48. Miller R. L., Gerster J. F., Owens M. L., Slade H. B. und Tomai, M. A. 1999. *Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug*. International Journal of Immunopharmacology 21 (1), S. 1–14.
49. Morton C., Szeimies R. M., Sidoroff A., Wennberg A. M., Basset-Seguin N., Calzavara-Pinton P., Gilaberte Y., Hofbauer G., Hunger R., Karrer S., Lehmann P., Piaserico S., Ulrich C., Braathen L. und European Dermatology Forum 2015. *European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy*. European Journal of Dermatology 25 (4), S. 296–311.
50. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H. K., Ruth P. und Schoefer-Korting, M. 2008. *Retinoide*, in: Mutschler E. et al. (Hrsg.), *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 741–744.
51. Ogbourne S. M., Suhrbier A., Jones B., Cozzi S. J., Boyle G. M., Morris M., McAlpine D., Johns J., Scott T. M., Sutherland K. P., Gardner J. M., Le T. T., Lenarczyk A., Aylward J. H. und Parsons, P. G. 2004. *Antitumor activity of 3-ingenyl angelate: plasma*

- membrane and mitochondrial disruption and necrotic cell death.* Cancer Research 64 (8), S. 2833–2839.
52. Olsen E. A., Abernethy M. L., Kulp-Shorten C., Callen J. P., Glazer S. D., Huntley A., McCray M., Monroe A. B., Tschen E. H. und Wolf, J. E., Jr. 1991. *A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck.* Journal of the American Academy of Dermatology 24 (5 Pt 1), S. 738–743.
53. Parker C. G., Kuttruff C. A., Galmozzi A., Jørgensen L., Yeh C. H., Hermanson D.J., Wang Y., Artola M., McKerrall S. J., Joslyn C. M., Nørremark B., Dünstl G., Felding J., Saez E., baran P. S. und Cravatt, B. F. 2017. *Chemical Proteomics Identifies SLC25A20 as a Functional Target of the Ingenol Class of Actinic Keratosis Drugs.* ACS Cent Sci. 3 (12), S. 1276–1285.
54. Photonamic 2015. *Fachinformation Alacare® Pflaster (Stand: November 2015): Wirkstoff: 5-Amino-4-oxopentansäure (MAL).* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020983>, abgerufen am: 25.06.2018.
55. Pirard D., Vereecken P., Melot C. und Heenen, M. 2005. *Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies.* Archives of Dermatological Research 297 (5), S. 185–189.
56. Rebel H., Kram N., Westerman A., Banus S., van Kranen H. J. und Gruijl, F. R. de 2005. *Relationship between UV-induced mutant p53 patches and skin tumours, analysed by mutation spectra and by induction kinetics in various DNA-repair-deficient mice.* Carcinogenesis 26 (12), S. 2123–2130.
57. Rebel H., Mosnier L. O., Berg R. J., Westerman-de V. A., van S. H., van Kranen H. J. und Gruijl, F. R. de 2001. *Early p53-positive foci as indicators of tumor risk in ultraviolet-exposed hairless mice: kinetics of induction, effects of DNA repair deficiency, and p53 heterozygosity.* Cancer Research 61 (3), S. 977–983.
58. Rosen R. H., Gupta A. K. und Tyring, Stephen K. 2012. *Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: Rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response.* Journal of the American Academy of Dermatology 66 (3), S. 486–493.
59. Schlaak M. und Simon, J. C. 2010. *Topical treatment of actinic keratoses with low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid--pilot study.* Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 8 (3), S. 174–178.
60. Stahlhut M., Chahal H., Lord J., Zibert J. R., Bertelsen M. und Hampson, P. 2012. *Ingenol mebutate initiates multiple specific cell death pathways in human cancer cells.* Journal of the American Academy of Dermatology 66 (4), S. AB152.
61. 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. und Berking, C. 2012. *Aktinische keratosen.* Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 10 (Suppl 7), S. S1-23.
62. Szeimies R.-M., Radny P., Sebastian M., Borrosch F., Dirschka T., Krähn-Senftleben G., Reich K., Pabst G., Voss D., Foguet M., Gahlmann R., Lübbert H. und Reinhold, U. 2010. *Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: Results of*

- a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study.* The British journal of dermatology 163 (2), S. 386–394.
63. Ulrich M., Lange-Asschenfeldt S., Skak K., Skov T., Osterdal M. L., Røwert-Huber H. J., Zibert J. R. und Stockfleth, E. 2016. *Biological Effects of Ingenol Mebutate Gel in Moderate to Severe Actinic Fields Assessed by Reflectance Confocal Microscopy: A Phase I Study.* Journal of Drugs in Dermatology 15 (10), S. 1181–1189.
64. Werner R. N., Stockfleth E., Connolly S. M., Correia O., Erdmann R., Foley P., Gupta A. K., Jacobs A., Kerl H., Lim H. W., Martin G., Paquet M., Pariser D. M., Rosumeck S., Røwert-Huber H.-J., Sahota A., Sanguenza O. P., Shumack S., Sporbeck B., Swanson N. A., Torezan L. und Nast, A. 2015. *Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 29 (11), S. e1-e66.
65. World Health Organization (WHO) 2003. *Adherence to Long-Term Therapies - Evidence for Action.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/>, abgerufen am: 23.07.2018.
66. Yamazaki R., Kusunoki N., Matsuzaki T., Hashimoto S. und Kawai, S. 2002. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce apoptosis in association with activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in rheumatoid synovial cells.* Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 302 (1), S. 18–25.
67. Zibert J. R., Eriksson A. H., Grue-Soerensen G., Skak K., Moeller K., Bertelsen M. und Stahlhut, M. 2012. *Ingenol mebutate penetrates reconstructed human skin in a gradient-dependent manner and clears subclinical skin cancer.* Journal of the American Academy of Dermatology 66 (4), S. AB152.
68. Zouboulis C. C. und Röhrs, H. 2005. *Kryochirurgische Behandlung aktinischer Keratosen mit evidenzbasierter Übersicht.* Der Hautarzt 56 (4), S. 353–358.