

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Stand: 30.08.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	78
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	60
Tabelle 3-9: 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).....	60
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	62

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Auswahl an wissenschaftlichen Klassifikationssystemen der aktinischen Keratose.....	11
Tabelle 3-B: Differenzialdiagnosen der AK (nach Häufigkeit absteigend sortiert).....	15
Tabelle 3-C: Beispielhafte Bestimmung der nicht-HK/HT Patientenpopulation anhand AK-Subtypenanalyse verschiedener klinischer Studien	16
Tabelle 3-D: Populationsbasierte Untersuchungen zur AK Prävalenz in Deutschland	28
Tabelle 3-E: Altersgruppeneinteilung und Geschlechterverteilung in Studien zur AK Prävalenzbestimmung	30
Tabelle 3-F: Berechnung der erwarteten Prävalenz von AK in Deutschland in den nächsten 5 Jahren anhand der 13. Koordinierten Bevölkerungsberechnung (Variante 2-A, Basis: 31.12.2015).....	32

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Entwicklung des prozentualen Anteils der Diagnosen L57 und D04 an allen Diagnosen, sowie der Gesamtfallanzahl, bei Dermatologen basierend auf Quartalszahlen der KV Nordrhein von Q1/2006 bis Q4/2017. Der Einzugsbereich der KV Nordrhein im Jahr 2016 belief sich auf 9,5 Millionen Einwohner. Quelle: KV Nordrhein 2017 29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
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
BCC	Basalzellkarzinom (engl. basal cell carcinoma)
BKK	Betriebskrankenkasse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DAK	Deutsche Angestellten Krankenkasse
DDD	Definierte Tagesdosen (engl. Defined Daily Dose)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGUV	Spitzenverband der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. desoxyribonucleic acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (engl. European Public Assessment Report)
EU	Europäische Union
EU PIL	Gebrauchsinformationen aus dem EPAR (engl. Patient Information Leaflet)
EU SmPC	Fachinformation aus dem EPAR (engl. Summary of Product Characteristics)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HKK	Handelskrankenkasse

Abkürzung	Bedeutung
HK/HT	Hyperkeratotische/ hypertrophe Keratosen
ICD-10-2018-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ILDS	International League of Dermatological Societies
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JDDG	Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KV	Kassenärztliche Vereinigung
KV Nordrhein	Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein
nicht-HK/HT	nicht-hyperkeratotische, nicht-hypertrophe
MAL	Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (engl. methyl aminolevulinate)
PDT	Photodynamische Therapie
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (engl. ribonucleic acid)
PPAR-gamma	Peroxisome Proliferator-Activated-Receptor-Gamma
SCC	Spinozelluläres Karzinom oder Plattenepithelkarzinomen (engl. squamous cell carcinoma)
SGB	Sozialgesetzbuch
SVLFG	Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau
TLR	Toll-like Receptor (eng. toll-like receptor)
UV	Ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)

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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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 (G-BA 2014).

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).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV mit dem G-BA, zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 25.09.2014 mit der Vorgangsnummer 2014-B-065 stattgefunden und der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (G-BA 2014):

„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“ (G-BA 2014)

Aus diesen drei Optionen wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ausgewählt.

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.

Dem Dossier wird eine vom G-BA vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt.

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.

Die Angaben in Abschnitt 3.1.2 beruhen auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA (G-BA 2014).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-065 Ingenolmebutat,*

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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Im folgenden Abschnitt wird das Krankheitsbild der aktinischen Keratose (AK) genauer definiert. Zuerst wird der aktuelle Diagnoseschlüssel nach ICD-10-2018-GM dargelegt und gegenwärtig verwendete wissenschaftliche Klassifikationssysteme eingeführt. Im weiteren Verlauf werden der klinische Krankheitsverlauf und das klinische Erscheinungsbild der AK dargestellt, bevor auf die möglichen Risikofaktoren und die Diagnosestellung eingegangen wird. Zum Abschluss wird die Zielpopulation charakterisiert auf Grundlage der Ausprägung des klinischen Erscheinungsbildes.

Die Erkrankung AK besitzt keinen alleinigen ICD-10-2018-GM-Diagnoseschlüssel (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, DIMDI 2017). AK wird zusammen mit anderen dermatologischen Erkrankungen unter dem Code L57.0 „Hautveränderungen durch chronische Exposition gegenüber nichtionisierender Strahlung“ aufgeführt. Als Untergruppen

werden Keratose o. n. A., Keratosis senilis und Keratosis solaris angegeben. Des Weiteren existiert unter Code D04 „Carcinoma in situ der Haut“ ein mit der AK verwandtes Krankheitsbild (DIMDI 2017). Auf ICD-10-2018-GM Kodierungen basierende Häufigkeitsangaben zur AK beziehen sich in der Regel auf die beiden übergeordneten Codes L57 und D04.

Neben der statistischen Erfassung der AK anhand des ICD-10-Diagnoseschlüssels existieren wissenschaftliche Klassifikationssysteme, welche die AK anhand ihrer Schweregrade einteilen und als Leitfaden für die Diagnose und Behandlung verwendet werden. Von AK betroffene Hautareale werden als Läsion bezeichnet und die meisten Klassifikationssysteme basieren auf dem histopathologischen Befund dieser Läsionen, kombiniert mit oder ohne dem klinischen Erscheinungsbild. Der Vorteil der zeitaufwendigen histopathologischen Untersuchung einer AK Läsion liegt in der Früherkennung von invasiven Plattenepithelkarzinomen (SCC), einer möglichen Folgekrankheit der AK, welche dementsprechend eine Präkanzerose darstellt. Eine Auswahl an Klassifikationssysteme ist in Tabelle 3-A dargestellt. Von diesen basiert einzig die Olsen-Klassifizierung auf dem klinischen Befund (Olsen et al. 1991), während Cockerell und Röver-Huber (Cockerell und Wharton 2005; Röver-Huber et al. 2007; Yantsos et al. 1999) den klinischen und den histopathologischen Befund zur Klassifizierung heranziehen. Während die Olsen-Klassifizierung durch ihre Einfachheit besticht, sollte bei Grad III Läsionen zur Absicherung noch eine histopathologische Untersuchung durchgeführt werden, um das Auftreten von SCC nicht zu übersehen (Breuninger et al. 2013). In der zuletzt gültigen S1-Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen (DDG 2011) wird sowohl auf die Klassifizierung von Röver-Huber als auch auf die Klassifizierung nach Cockerell verwiesen (Cockerell und Wharton 2005; Röver-Huber et al. 2007; Yantsos et al. 1999).

Tabelle 3-A: Auswahl an wissenschaftlichen Klassifikationssystemen der aktinischen Keratose

Publikation	Klassifizierung nach klinischem Erscheinungsbild und/oder histologischem Befund
Olsen et al. 1991	Grad I: <u>Klinisch</u> : hautfarbene Flecken ohne Anzeichen von Hyperkeratose und Erythem, gering tastbar, Läsionen besser tastbar als sichtbar. Grad II: <u>Klinisch</u> : hautfarbene bis rötliche Papeln oder Plaques mit hyperkeratotischer Oberfläche, leicht bis mäßig erhaben, deutlich sicht- und tastbar. Grad III: <u>Klinisch</u> : stark erhabene Papeln oder Plaques, klinisch eindeutige AK.
Cockerell und Wharton 2005; Yantsos et al. 1999	Grad I: <u>Histologie</u> : atypische Keratinozyten im unteren Drittel der Epidermis; <u>Klinisch</u> : flacher rosa Hautfleck oder Hautfläche, Fleckenbildung. Grad II: <u>Histologie</u> : atypische Keratinozyten in den unteren zwei Dritteln der Epidermis, lokal hyperkeratotisch; alternierende Ortho/Parakeratose; <u>Klinisch</u> : rosa bis rote Knötchenbildung; Oberfläche rau, hyperkeratotisch, teilweise verhärtet Grad III: <u>Histologie</u> : atypische Keratinozyten in der gesamten Epidermis; Parakeratose, Akanthose, Papillomatose; <u>Klinisch</u> : rote, schuppige, verhärtete Plaques; können pigmentiert sein
Röver-Huber et al. 2007	Grad I: <u>Histologie</u> : vereinzelte atypische Keratinozyten in der unteren Epidermis; <u>Klinik</u> : geröteter Fleck mit rauer Oberfläche Grad II: <u>Histologie</u> : atypische Keratinozyten und Mitosen in unterer Epidermis; <u>Klinik</u> : tastbare rötlich-braune Läsion mit hyperkeratotischer Oberfläche

Publikation	Klassifizierung nach klinischem Erscheinungsbild und/oder histologischem Befund
	Grad III: <u>Histologie</u> : atypische Keratinozyten und Mitosen in gesamter Epidermis; <u>Klinik</u> : rötliche bis rötlich-braune Papel oder Plaque mit hyperkeratotischer Oberfläche

Das klinische Erscheinungsbild der AK (alternativ: aktinische Präkanzerosen oder solare Keratosen) sind raue, schuppige, meist erhabene tastbare Hautareale, deren Farbspektrum sich von hautfarben über gerötet bis bräunlich verfärbt ziehen kann. Betroffene Hautareale werden als „Läsionen“ bezeichnet und können, von nicht tastbaren flachen Flecken bis hin zu großen, rauhen und leicht oder stark schuppigen (hyperkeratotischen) dicken Plaques, verschiedene Ausprägungen annehmen (siehe Tabelle 3-A und Cohen 2010). Der Durchmesser liegt meist zwischen wenigen mm und einem cm, kann in seltenen Fällen jedoch auch größer sein (Feller et al. 2009). Aktuell wird davon ausgegangen, dass es sich bei der AK zunächst um eine auf die Epidermis beschränkte prä-maligne oder maligne Hauterkrankung mit intraepidermaler Proliferation atypischer Keratinozyten handelt (Stockfleth und Kerl 2006).

Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf können diese Einzelläsionen zu einem größeren erkrankten Hautareal konfluieren. Häufigster Auftrittsort von AK Läsionen sind chronisch lichtexponierte Hautareale, vorrangig das Gesicht, die unbehaarte Kopfhaut sowie Hals, Schultern oder Handrücken (Bernard et al. 2008; Cohen 2010). Die umliegende Haut beinhaltet meist Hinweise auf einen chronischen Lichtschaden, wie Dilatation der kleinen Gefäße (Teleangiektasien), solare Elastose, und gelbliche Verfärbung (Rossi et al. 2007). Auf Grund der fließenden Übergänge zur umliegenden, zumeist lichtgeschädigten Haut ist es oft schwierig, exakte Begrenzungen einer AK Läsion zu definieren (Schwartz et al. 2008; Stockfleth et al. 2008). Häufig existieren außerdem in den angrenzenden Bereichen einer AK Läsion Areale mit subklinischen AK Läsionen welche dieselben histopathologischen Merkmale wie klinisch sichtbaren AK Läsionen aufweisen (Berman et al. 2012b). In diesem Fall spricht man von einer Feldkanzerisierung. Hierbei gehen epidemiologische Studien in Frankreich, Italien und Deutschland von einer durchschnittlichen Anzahl zwischen einer (Bernard et al. 2008) und mehr als zehn (Kaufmann et al. 2008; Naldi et al. 2006) AK Läsionen pro Patient aus. Klinisch nicht sichtbare AK Läsionen werden auf die zehnfache Anzahl der beobachteten AK Läsionen geschätzt (Edwards und Tang 2000) und hohe Remissionsraten (25,9 %) und Neuauftreten (21,8 %) von AK Läsionen nach einem Jahr wurden verzeichnet (Marks et al. 1986). Wenn eine AK Läsion alle Schichten der Epidermis durchdrungen hat wird von einem Krebsgeschwür am Ursprungsort (*Carcinoma in situ*) gesprochen (DDG 2011; Stockfleth et al. 2012). Da die Präkanzerose AK ebenfalls eine Vorstufe zum SCC darstellt, wurden in verschiedenen Studien Übergangswahrscheinlichkeiten berechnet (Leitlinienprogramm Onkologie 2014). Das fünf- bis zehnjährige Lebenszeitrisiko der Entstehung eines SCC auf Basis multipler AKs wird mit 6-10 % angegeben (Dodson et al. 1991; Foote et al. 2001) und die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines SCC aus einer einzelnen AK wurde mit 0,06 % für ein Jahr und 2,57 % für vier Jahre nach Diagnose angegeben (Criscione et al. 2009). Die durchschnittliche Dauer der Progression einer AK zu einem SCC betrug 2 Jahre (Fuchs und Marmur 2007). Des Weiteren haben Patienten mit einer AK ein sechsmal größeres Risiko, an einem nicht-melanozytären

Hautkrebs (NMSC) oder einem malignem Melanom (MM) zu erkranken (Leitlinienprogramm Onkologie 2014). Dementsprechend geht die letztgültige deutsche S1-Leitlinie von einer zehnjährigen Übergangswahrscheinlichkeit von AK zu SCC von ca. 10 % aus (DDG 2011; Stockfleth et al. 2012). In der Symptomatik sind viele AK Läsionen unauffällig, können jedoch auch von Juckreiz (Pruritus), Brennen oder einer verstärkten Empfindlichkeit der Haut begleitet werden (Goldberg und Mamelak 2010). Seltener sind Läsionen schmerzhaft (Feller et al. 2009) oder bluten bei Traumatisierung (Holmes et al. 2007). Hauptparameter zur Identifikation von risikoreichen AKs mit dem Potential zur Progression sind Verhärtung, Blutung, Größenzunahme, Rötung und Ulzeration, während als Nebenparameter Schmerzen, Palpationsbefund, Hyperkeratose und Juckreiz genannt werden (Quaedvlieg et al. 2006).

Generell können im klinischen Erscheinungsbild verschiedene Subtypen histologisch unterschieden werden (Butani et al. 2005; Peris et al. 2007; Schwartz et al. 2008). Hypertrophe AKs sind gekennzeichnet durch hornähnliche Auswuchs der Haut (Cornu cutaneum) und kommen durch übermäßige Hyperkeratose zustande. Erythematöse AKs sind vorwiegend gekennzeichnet durch eine Rötung der Haut und oft nur schwer tastbar. Keratotische AKs sind meist hyperkeratotisch schuppene tastbare Knötchen oder Plaques. AKs des pigmentierten Typs sind gekennzeichnet durch eine bräunliche Färbung. AKs des Lichen planus Typs sind hautfarbene bis gerötete Papeln oder Plaques und häufig an den oberen Extremitäten oder am Oberkörper lokalisiert. Und als letzten Subtyp existiert die proliferative AK, welche durch gerötete Flecken oder Plaques mit schlecht definierten Grenzen und mehr als 1 cm Durchmesser erkennbar ist. Von den beschriebenen Subtypen kommen häufig der erythematöse, der keratotische, der pigmentierte und der Lichen planus Typ vor, während die hypertrophe und proliferative AK seltener sind.

In Studien zur Entstehung der AK wurden charakteristische intrinsische und umweltbedingte Risikofaktoren bestimmt. So sind Menschen mit einem hellen Hauttyp nach der Fitzpatrick-Skala (Hauttypen: I-VI, Fitzpatrick 1988) stärker betroffen als Menschen mit einem dunkleren Hauttyp. Die Prävalenz ist hierbei, unabhängig vom Alter, bei Menschen mit Hauttyp I (sehr helle Haut, immer Sonnenbrand, keine Bräunung) gegenüber Personen mit dem unempfindlicheren Hauttyp III (mittlere Hautfarbe, manchmal Sonnenbrand, durchschnittliche Bräunung) nahezu doppelt so hoch (I= 3,3 % und III= 1,8 %, Schäfer et al. 2012). Dementsprechend wurden genetische Faktoren wie ein heller Hauttyp (Hensen et al. 2009) und die Bräunungsfähigkeit (Frost et al. 1998) als Risikofaktoren ausgemacht. Körperstellen mit einer hohen akkumulierten Strahlenbelastung durch energiereiches Licht, wie zum Beispiel kanzerogener UV-Strahlung durch chronische Sonnenlichtexposition, sind bevorzugt von AK betroffen (Goldberg und Mamelak 2010). Somit zählen zur Risikogruppe vor allem ältere Menschen, aufgrund beruflicher Außentätigkeit hauptsächlich Männer, die in den ersten Lebensdekaden gehäuft dem Sonnenlicht ausgesetzt waren (Schwartz et al. 2008), während in Bezug auf freizeitbedingte Exposition diese geschlechtsspezifische Unterscheidung weniger ausgeprägt ist (Rossi et al. 2007). Sonnenbrände im Kindesalter spielen ebenso eine Rolle (Schäfer et al. 2012) wie geografische Faktoren (Höhenlage und Breitengrad). So konnte gezeigt werden, dass Bergführer in Deutschland/Schweiz/Österreich eine deutlich höhere Prävalenz von AK haben im Vergleich zur Kontrollgruppe (25,4 % gegenüber 7,4 %,

et al. 2010). Seit 2015 sind in Deutschland durch natürliche UV-Strahlung bedingte Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut als Berufserkrankungen anerkannt (Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2014). Ebenfalls werden alternative Lichtquellen wie Röntgenstrahlung, künstliche Bräunungsgeräte oder die medizinisch anerkannte Phototherapie als Risikofaktoren für die Entstehung einer Feldkanzerisierung genannt (Butani et al. 2005; Rossi et al. 2007).

Weitere individuelle Risikofaktoren sind vorliegende genetische Erkrankungen (Albinismus, Xeroderma pigmentosum), Sommersprossen, Altersflecken und die persönliche Anamnese (Goldberg und Mamelak 2010; Hensen et al. 2009; Schäfer et al. 2012). So wurde in einer deutschen multizentrischen Fall-Kontroll-Studie das Vorliegen von Hauttumoren in der Anamnese als einer der bedeutsamsten Risikofaktoren für die Vorhersage des AK Risikos identifiziert (Hensen et al. 2009). Ebenfalls einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind Personen mit Immunschwäche oder einer Infektion mit humanen Papillomviren (Butani et al. 2005; Goldberg und Mamelak 2010; Röwert-Huber et al. 2007). Eine besondere Risikogruppe stellen organtransplantierte Patienten dar, die aufgrund der iatrogen herbeigeführten Immunsuppression ein etwa 250-fach erhöhtes Risiko haben AK zu entwickeln (DDG 2011; Stockfleth et al. 2012). Generell ist das Risiko, an AK zu erkranken, bei Immunsuppression erhöht (Keller et al. 2010). Weiterhin wurde die Verwendung von diuretischen und kardialen Medikamenten als mögliche neue Risikofaktoren identifiziert (Traianou et al. 2012). Zur Feststellung des persönlichen Risikos an AK zu erkranken, müssen deshalb alle bekannten individuellen und umweltbedingten Risikofaktoren betrachtet werden.

Die Diagnose von AK wird im klinischen Alltag häufig auf Grund ihres typischen klinischen Erscheinungsbildes diagnostiziert (DDG 2011; Stockfleth et al. 2012). In Fällen der Unsicherheit kann hierbei auf eine histologische Untersuchung von Gewebeentnahmen der entsprechenden Areale zurückgegriffen werden. Dies kann besonders im Anfangsstadium des diskreten klinischen Erscheinungsbildes (sichtbar/nicht sichtbar, tastbar/nicht tastbar) der Grund für Differenzialdiagnosen sein (siehe Tabelle 3-B). Mindestens 74 % der AK werden dabei richtig diagnostiziert (Feller et al. 2009). Zur Abgrenzung einer AK gegenüber beispielsweise der Verruca seborrhoeica, dem Basalzellkarzinom und melanozytären Tumoren wird die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) als eine diagnostische Methode genannt (Peris et al. 2007; Zalaudek et al. 2010) und kann in Zweifelsfällen eingesetzt werden. Neuere diagnostische Techniken wie die nicht-invasive konfokale *in vivo* Lasermikroskopie zeigen in Serienuntersuchungen eine Sensitivitätsrate von 97,7% im Vergleich zur Histopathologie (DDG 2011; Stockfleth et al. 2012; Ulrich et al. 2007). Andere Entwicklungen wie der Hochfrequenz-Ultraschall und die optische Kohärenztomographie zeigen in der Identifikation von AK erste gute Ergebnisse (Korde et al. 2007; Mogensen und Jemec 2007) und diese neuen diagnostischen Methoden wurden als einer der Gründe für die Überarbeitung und Aktualisierung der S1-Leitlinie zu einer S3-Leitlinie (geplante Fertigstellung: 01.12.2018) genannt.

Tabelle 3-B: 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 erythematodes subakut-kutan/chronisch-diskoid	
Quelle: DDG 2011; Stockfleth et al. 2012	

Charakterisierung der Zielpopulation

Im folgendem Abschnitt wird die Zielpopulation für Ingenolmebutat Gel (Picato®, LEO Pharma 2017a, 2017b) im Krankheitsbild AK charakterisiert. Laut Fachinformation ist Ingenolmebutat Gel indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen und nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (nicht-HK/HT) bei Erwachsenen (LEO Pharma 2017a, 2017b).

Zur Charakterisierung der Zielpopulation wird die Anzahl an Patienten mit nicht-HK/HT anhand von Studienberichten (siehe Tabelle 3-C) bestimmt. Während der Sichtung der Studientaten ist darauf einzugehen, dass eine Klassifizierung in nicht-HK/HT und HK/HT oftmals nicht möglich ist, wenn ein Patient Läsionen verschiedener Subtypen und Progressionsstadien an mehreren Lokalisationen besitzt und die Studie auf Patientenebene und nicht auf Läsionsebene ausgewertet wurde (Wheeland 2005). Ebenfalls gilt zu beachten das HK/HT klassifizierte AK Läsionen tendenziell eher mit destruierenden Verfahren behandelt werden (Jorizzo et al. 2004), jedoch nicht-HK/HT Läsionen an einer anderen Lokalisation anderweitig behandelt werden können. Dementsprechend ist ein Definitionsversuch der Zielpopulation nicht-HK/HT immer mit einem gewissen Unsicherheitsfaktor verbunden. Insgesamt wurde in drei von vier untersuchten Studien eine nicht-HK/HT Patientenpopulation größer 88 % gefunden (89 %, 93 %, 97 %, CDER 1999a, 1999b, 1999c), während für die vierte Studie auf Grund unklarer Eingruppierungskriterien nur bei 37 % mit Sicherheit die Typisierung nicht-HK/HT getroffen werden kann (Stockfleth et al. 2009).

Tabelle 3-C: Beispielhafte Bestimmung der nicht-HK/HT Patientenpopulation anhand AK-Subtypenanalyse verschiedener klinischer Studien

Studiennummer	Patienteneinstufung nach AK-Schweregrad [%] ¹			nicht-HK/HT [%] ²	
Trial# CT1101-03/ CT1101-04/ CT1101-07 (CDER 1999a, 1999b, 1999c)		CT1101-03	CT1101-04	CT1101-07	CT1101-03: 89 CT1101-04: 93 CT1101-07: 97
	leicht ³ :	33	56	61	
	mittelgradig ⁴	56	41	32	
	schwer ⁵	11	3	4	
Publikation	Patienten mit ≥ 1 HK/HT-Läsionen [%]			nicht-HK/HT [%] ⁷	
Stockfleth et al. 2009	63 %			≥ 37 ⁸	
¹ Patienteneinstufung nach AK-Schweregrad, aufsummiert über die einzelnen Behandlungsgruppen. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten an der Studienpopulation. ² Aufsummierter prozentualer Anteil der Patienten mit leicht und mittelgradig betroffenen Patienten ³ leicht = deutlich sichtbare AK Läsionen mit geringer Hyperkeratose, die erhaben sein können, Evaluierung der Läsionen erfolgt durch Abtasten; ⁴ mittelgradig = viele sichtbare, kleine AK Läsionen die deutlich tastbar sind, überwiegend AK Läsionen mit geringer Hyperkeratose, wenige AK Läsionen mit starker Hyperkeratose; ⁵ schwer = viele stark erhabene, hypertrophe und/oder hyperkeratotische AK Läsionen, klinisch deutlich sichtbar und tastbar, mit klar abgrenzbaren Rändern ⁷ Berechnet auf Patientenebene: 100 %-63 %=37 % ⁸ Auf Läsionsebene werden Patienten ohne HK/HT-Läsionen (Behandlungsrunde 1: 145/336, Gesamt: 226/571) mit 40 und 43 % angegeben. Nicht gesondert aufgeführt wird die Anzahl an Patienten mit beide Arten von Läsionen (HK/HT und nicht-HK/HTT) und, bei einer Anzahl von durchschnittlich 9,5 Läsionen/Patient, besteht keine Möglichkeit die nicht-HK/HT Population verlässlich zu bestimmen und stark unterschätzt.					

Zusammenfassend lässt sich die Zielpopulation für Ingenolmebutat Gel als Patienten mit nicht-HK/HT AK Läsionen an Kopf/Gesicht (nicht in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen) und Stamm/Extremitäten definieren. Die genannten Ausnahmen werden selten detailliert in klinischer Studienliteratur angegeben, und falls doch, dann handelt es sich hauptsächlich um Fälle im einstelligen Prozentbereich (Kornek 2012). Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten mit zunehmendem Alter mehr als eine AK Läsion haben (Augustin et al. 2011) und daher auch AK Läsionen im für Ingenolmebutat Gel zugelassenem Behandlungsbereich vorliegen. Dementsprechend wird im weiteren Verlauf mit der geringfügigen Überschätzung gearbeitet, dass die Gesamtpopulation von Patienten mit nicht-HK/HT AK (wiederum 89 % – 97 % der Gesamtpopulation AK) der Zielpopulation entspricht.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine

datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

In diesem Abschnitt wird zuerst auf den therapeutischen Bedarf innerhalb des Krankheitsbildes AK, aus der Sicht des individuellen Patienten und aus Sicht der Gesamtgesellschaft, eingegangen und die zu beachtenden Faktoren für die individuelle Therapiefindung dargelegt. Im Anschluss werden die aktuell in Deutschland zugelassenen medikamentös und nicht medikamentösen Behandlungstherapien vorgestellt, bevor spezifisch auf die Medikamentengruppe der topischen Arzneimittel, zu denen auch Ingenolmebutat Gel gehört, eingegangen wird.

Der therapeutische Bedarf des Krankheitsbildes AK lässt sich individuell auf Patientenebene und auf der gesamtgesellschaftlichen Ebene analysieren. Auf Patientenebene sind die wichtigsten Faktoren die Behandlung der Krankheit, um eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen und um der SCC Progression entgegenzuwirken (Esmann 2015). So wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen empfundener Lebensqualität zum Zeitpunkt der Diagnose AK und der klinischen Progression zu einem SCC gezeigt (Esmann 2015; Philipp-Dormston et al. 2018). In weiteren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Lebensqualitätsbeeinträchtigungen und Anzahl an AK Läsionen pro Patienten AK gezeigt (Lee und Weinstock 2011; Weinstock et al. 2009). Hierbei wurde eine Zunahme der empfundenen Beeinträchtigung der Lebensqualität mit zunehmendem Schweregrad beobachtet (Tennvall et al. 2015). Außerdem konnte beobachtet werden, dass es unabhängig von der Behandlungsdauer zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität bei behandelten Patienten kam (Pflugfelder et al. 2012). Da Patienten mit fortgeschrittenem Alter gehäuft von AK betroffen sein können (Schwartz et al. 2008) und häufig bereits auf Grund ihres Alters mehrere Medikamenten gleichzeitig einnehmen (Braun 2017; Schröder und Telschow 2017) sind weitere wichtige Faktoren für Patienten die Einfachheit der Therapieregime, um eine erhöhte Adhärenz leisten zu können, sowie die Kompatibilität zu ihrer bestehenden Medikation und die Art und Dauer von Nebenwirkungen.

Auf Ebene der Gesamtgesellschaft sind, unter der Berücksichtigung einer steigenden Inzidenz und Prävalenz der AK in Deutschland, die Kosten der Behandlung der AK mit den Kosten der Behandlung von Folgekrankheiten zu vergleichen. Auf Grundlage der aktuellen Bevölkerungsgröße zum Stichtag 31.12.2016 (82.521.653, DESTATIS 2018b; Stand Februar 2018) und der zu erwartenden jährlichen Neuerkrankungen von 200 – 300 Fällen pro 100.000 Einwohner (Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2014) ergibt sich eine zu erwartende Anzahl an Neuerkrankungen von 165.043 – 247.565 pro Jahr. Von diesen können zwischen 5.000 und 7.500 Fälle berufsbedingt sein und seit dem 01.01.2015 als Berufskrankheit (BK5103: „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“) anerkannt werden (Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2014). Der Spitzenverband der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) und der Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG) weisen für den Zeitraum 2015 bis 2016 einen Anstieg angezeigter BK5103-Verdachtsfälle von 7 % (2015:

7.727 und 2016: 8.291) aus. Die davon anerkannten BK5103-Fälle stiegen um 145 % (2015: 2.065 und 2016: 5.063). Dies entspricht einer Zunahme der Anerkennungsrate von 44 % (2015: 27 % und 2016: 61%) (DGUV 2017a, 2017b; SVLFG 2015, 2016). Weiterhin entfielen im Jahr 2016 von den positiv beschiedenen BK-Anerkennungen 18 % auf BK5103, während der Anteil von BK5103 an der Gesamtheit der BK-Fälle nur 8 % betrug (DGUV 2017a, 2017b). Hierbei stellte BK5103 in beiden Jahren in der DGUV die drittgrößte und in der SVLFG die größte Gruppe an BK-Verdachtsfällen da (DGUV 2017a, 2017b; SVLFG 2015, 2016). Zusätzlich zu den steigenden Neufallzahlen wird momentan von mindestens 1,7 Millionen Fällen in Deutschland ausgegangen (Schäfer et al. 2012). Hierdurch wird deutlich, dass ein Großteil der Neuerkrankungen sich tatsächlich als gesamtgesellschaftliches Problem auf Grundlage von Lebensstilveränderungen (z. B. sich bräunen, erhöhter Anzahl an Freiluftaktivitäten) und einer höheren Lebenserwartung darstellt (EDF 2010; Quatresooz et al. 2008; Rossi et al. 2007) und auch in kommenden Jahren weiter zunehmen wird. Für eine detaillierte Prognose wird auf Abschnitt 3.2.3 verwiesen. Weiterhin wird, ausgehend von den Ergebnissen einer europäischen Studie (MacKie 2004), davon ausgegangen, dass eine Vielzahl an AK-Erkrankungen auf Grund des mangelndem Krankheitsbewusstsein in der breiten Gesellschaft unentdeckt bleiben und dementsprechend die Prävalenz unterschätzt wird. Durch die zunehmende Zahl der AK Fälle ist von einer steigenden gesellschaftlichen Krankheitslast und einem allgemein steigenden therapeutischen Bedarf auszugehen (Neidecker et al. 2009).

Ebenso dürfte auf Grund der steigenden Inzidenz und Prävalenz der AK (Abschnitt 3.2.3) die Kostenentwicklung für die Gesamtgesellschaft in den kommenden Jahren stark ansteigen. Auch wenn die Mortalitätsrate der AK im Vergleich zu anderen Erkrankungen gering ist, so kann aufgrund ihrer Häufigkeit der ökonomische Einfluss von AK auf das Individuum, das Gesundheitssystem und die Gesellschaft substantiell sein (Williams et al. 2006). So sind die wahren Kosten und die wahre Krankheitslast von AK momentan schwer zu schätzen, werden jedoch als steigend für die Zukunft angenommen.

Zusammenfassend sind in der Therapie für Patienten die Verbesserung der Lebensqualität durch die Therapie der AK hervorzuheben, während auf Ebene des Gesundheitssystems die Kosten für die AK Behandlung gegenüber den Kosten der deutlich teureren Folgeerkrankung SCC abgewogen werden müssen.

Die individuelle Therapiefindung und das Behandlungsziel im Krankheitsbild der AK muss individuell mit dem Patienten abgestimmt werden. Hierbei soll, laut letztgültiger deutschen S1-Leitlinie (DDG 2011), der Behandler insbesondere die Lokalisation und Ausdehnung der AK (die Größe und Zahl der Läsionen) sowie die Bestandsdauer und den Verlauf der Erkrankung beachten. Weiterhin wichtig sind das Alter, Komorbiditäten des Patienten, sein Leidensdruck und seine generelle Adhärenz zu Therapieregimen. Außerdem, zur Abschätzung der Möglichkeit einer Progression, die Hautkrebsanamnese und weitere Risikofaktoren wie zum Beispiel die Immunkompetenz. Weiterhin spielen auch die persönlichen Präferenzen des Patienten sowie die Behandlungserfahrung des Arztes und die Kosten der jeweiligen Therapie eine Rolle (Esmann 2015; Rossi et al. 2009; Stockfleth et al. 2008; Stockfleth und Kerl 2006).

Hierbei kann der Behandler zwischen läsionsgerichteten (spezifisch für Einzelläsionen) und feldgerichteten (spezifisch zur Behandlung der Feldkanzerisierung in einem Bereich der eine oder mehrere Läsionen umfasst) Therapiemethoden wählen. Die feldgerichtete Therapie hat den Vorteil einer flächendeckenden Behandlung des gesamten AK-Areals und der damit erfolgenden Behandlung von klinischen und subklinischen Läsionen (DDG 2011; Stockfleth et al. 2012). Hierbei kann pro Patient entweder eine spezifische Behandlungsmethode ausgewählt oder verschiedene Verfahren kombiniert werden. Das Behandlungsziel sollte immer die Vermeidung der Progression durch eine frühzeitige und möglichst vollständige Elimination sowohl klinischer als auch subklinischer Läsionen sein und beinhaltet demnach auch einen präventiven Aspekt (DDG 2011; Dirschka et al. 2017; Goldenberg 2017; Stockfleth et al. 2012; Stockfleth 2017). Sollte ein Patient auf ein Therapieregime nicht ansprechen, sind die weiteren Vorgehensweisen vorgegeben. Bei, nach erfolgter pharmakologischer Therapie, wiederkehrenden AKs sollten destruierende Verfahren oder eine Exzision in Betracht gezogen werden. Dermabrasion oder chemische Peelings können angewendet werden, wenn ausgedehnte Läsionen vorliegen oder andere Behandlungsmethoden keine Wirkung zeigen (Stockfleth et al. 2008). In den britischen Richtlinien werden operative Ansätze nicht als Erstlinienbehandlung empfohlen (Berker et al. 2017).

Therapieoptionen

Bei der Darstellung der Behandlungsmöglichkeiten des Krankheitsbildes AK existiert momentan keine offizielle Empfehlung, da die S1-Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratose (DDG 2011) im Dezember 2016 abgelaufen ist und ein S3-Leitlinienvorhaben mit dem Titel „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ zwar angemeldet wurde, aber noch nicht abgeschlossen ist (Registernummer: 032-022OL, geplante Fertigstellung: 01.12.2018). Dieses Vorhaben wird begründet mit der Zunahme der Inzidenz und insgesamt sehr hohen Prävalenz mit Millionen Betroffenen deutschlandweit (Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2014; Schäfer et al. 2012), dem Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und dem Bedarf einer systematischen Aufarbeitung der klinischen Studien bezüglich Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Nachhaltigkeit einer Vielzahl von in der Praxis verwendeten therapeutischen Methoden mit Einordnung nach den Regeln der Evidenz-basierten Medizin (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2016). Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers existiert jedoch keine gültige Leitlinie zur Behandlung der AK und dementsprechend bezieht sich die Beschreibung aktueller Therapieoptionen auf die letztgültige S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Erstellungsdatum: Dezember 2011, Ablaufdatum: Dezember 2016) sowie aktueller internationaler Leitlinien (Berker et al. 2017; DDG 2011; Stockfleth et al. 2012). Die S3-Leitlinie der „International League of Dermatological Societies“ (ILDS) und dem „European Dermatology Forum“ (EDF) wird auf Grund der veralteten Literaturrecherche (Stand 2013) und einer nicht repräsentativen Zusammensetzung der Expertengruppe nicht verwendet (Werner et al. 2015; Kresken 2016). Um einen aktuelleren Überblick über aktuelle Therapieoptionen zu bekommen wurde die britische „Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit AK“ der British Association of Dermatologists' aus dem Jahr 2017 hinzugezogen (Datenbasis: Januar 2004 bis Februar 2016, Berker et al. 2017). Des Weiteren wurden alle aktuell verfügbaren und zugelassenen Medikamente für die Indikation

„Aktinische Keratose“ im WEBAPO® InfoSystem der Lauer-Fischer GmbH (Indikation: 22P01, Stand 15.02.2018) identifiziert und deren entsprechenden Fachinformationen werden im Folgenden zitiert.

Laut S1-Leitlinie lassen sich die Behandlungsmethoden generell in zwei Klassen unterteilen, läsionsgerichtete und feldgerichtete Therapien, jedoch existieren auch Therapieansätze welche als Überschneidungen beider Felder erfasst werden können (Berker et al. 2017; DDG 2011; Stockfleth et al. 2008; Stockfleth et al. 2012).

Zu den läsionsgerichteten Therapien zählen generell operative bzw. ablativ (destruierende) Verfahren, welche vorwiegend eingesetzt werden, wenn eine histopathologische Beurteilung der betroffenen Läsion angestrebt wird. Eine häufig eingesetzte läsionsgerichtete Behandlungsmethode ist die Kryotherapie. Hierbei wird die betroffene Hautstelle durch Anwendung von flüssigem Stickstoff „verbrannt“ (Berker et al. 2017; Berman et al. 2012b; DDG 2011; Halpern und Hanson 2004). Eine nachfolgende histologische Beurteilung scheidet durch die destruktive Art der Behandlung aus (DDG 2011).

Das Therapieergebnis variiert im Wesentlichen in Abhängigkeit von der Erfahrung und des Geschicks des Anwenders (DDG 2011). Bei tiefergehenden Läsionen wird teilweise ein zweiter Anwendungszyklus nach Wiederauftauen des Gewebes durchgeführt und gegebenenfalls werden mehrfache Behandlungstermine im Abstand von 2 – 4 Wochen durchgeführt (DDG 2011). Zu den Nebenwirkungen gehören auftretende Schmerzen, Rötung, Ödeme und Blasen während oder nach der Anwendung. Bleibende Nebenwirkungen sind Hypo- und Hyperpigmentierung und seltener Narbenbildung (Zouboulis und Röhrs 2005). Weiterhin ist bei der Kryotherapie eine hohe Rezidivrate zu beobachten (Berman et al. 2012b; Krawtchenko et al. 2007). Eine operative Therapie ist nur bei einzelnen Läsionen sinnvoll und eine chirurgische Sanierung eines größeren betroffenen Areals wird in der Regel nicht durchgeführt (DDG 2011; Stockfleth et al. 2008).

Verfahren, die sowohl läsionsgerichtet als auch feldgerichtet eingesetzt werden können, sind zum Beispiel die photodynamische Therapie (PDT), die Laserablation und die Verwendung topischer Medikamente (siehe nächster Absatz). Bei der Ablation mittels Laser (CO₂ oder Erbium-YAG) wird das abzutragende Gewebe schichtweise verdampft (DDG 2011). In entsprechenden Ausnahmefällen ist auch eine Röntgentherapie möglich, sollte jedoch wegen des karzinogenen Effekts möglichst vermieden werden (DDG 2011). Bei der PDT werden selektiv epidermal und subepidermal gelegene Hauttumorzellen abgetötet. Eine photosensibilisierende Substanz, zum Beispiel 5-Aminolävulinsäure (ALA, Biofrontera 2018) oder Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAL, Galderma 2017b), reichert sich speziell in verstärkt metabolisch aktiven Tumorzellen an und wird verstoffwechselt zu Protoporphyrin IX, bevor – durch die Anwendung von hochenergetischem Licht – zelltoxisch wirkende reaktive Sauerstoffspezies entstehen, welche zur Abtötung der Zelle führen (DDG 2011; Stockfleth et al. 2012). Die Einwirkzeit der Substanz beträgt ca. 3 – 6 Stunden, die darauffolgende Bestrahlung dauert ca. 10 – 30 Minuten (Chirurgie-Portal.de 2018). Bei nicht kompletter Abheilung wird eine Wiederholung der PDT-Behandlung nach etwa 3 Monaten empfohlen. 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 als bei BCC Patienten auf (Morton et al. 2012). Weiterhin können sich Erytheme/Ödeme bilden und eine lokale Photosensitivität kann bis zu 48 Stunden nach der Behandlung andauern (Morton et al. 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 et al. 2007). Sämtliche Nebenwirkungen sind meist reversibel und innerhalb von Tagen bis Wochen abgeheilt. Einzelne Fälle von Kontaktekzem nach MAL-Behandlung wurden beschrieben (Hohwy et al. 2007; Jungersted et al. 2008). MAL ist als Metvix® (Galderma 2017b) 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 (DDG 2011; Galderma 2017b; Stockfleth et al. 2012). Im Jahr 2015 erhielt Metvix® eine Zulassungserweiterung zur Selbstapplikation mit Sonnenlicht als Lichtquelle (Galderma 2017b). Seit 2016 wird außerdem Luxerm® (Wirkstoff: MAL, Galderma 2017a) vertrieben, welches für die ausschließliche Anwendung unter Sonnenlicht indiziert ist (Tageslicht-PDT) und einmalig angewandt wird. Hierbei ist die Vorgehensweise für Metvix® und Luxerm® identisch. Zuerst muss der Patient ein Sonnenschutzmittel auf der entsprechenden Hautregion auftragen, nach Trocknung Schuppen und Krusten entfernen, die Haut anrauen, sich nach 30 Minuten Einwirkzeit für zwei Stunden bei vollem Tageslicht im Freien aufhalten und im Anschluss die behandelten Hautregionen abwaschen. Der Therapieerfolg wird nach drei Monaten beurteilt. Bei unvollständigem Ansprechen kann eine zweite Behandlung durchgeführt werden. Sehr häufige ($\geq 1/10$) Nebenwirkungen sind Schmerzen, Erytheme, Brennen und Krustenbildung. Des Weiteren kommt es häufig ($\geq 1/100$) zu Infektionen, Geschwürbildungen, Ödemen, Schwellungen, Blasenbildung, Blutungen der Haut, Pruritus, Hautabschälungen, Parästhesien und Kopfschmerzen (Galderma 2017a, 2017b). 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 2017b). Ameluz® (Wirkstoff: ALA, Biofrontera 2018) kann im Rahmen der PDT für einzelne oder mehrere Läsionen leichter und mittelschwerer Intensität im Gesicht und auf der Kopfhaut, nur unter Aufsicht eines Arztes oder medizinischen Fachpersonals mit Erfahrung in der photodynamischen Therapie, angewendet werden. Zu den Nebenwirkungen gehören sehr häufig ($\geq 1/10$) an der Applikationsstelle auftretendes Brennen, Hautrötungen, Schmerzen, Pruritus, Ödeme, Exfoliation, Schorfbildung und Induration. Zu den häufigen Nebenwirkungen ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) zählen Kopfschmerzen, Hautstraffung, Vesikel, Parästhesie, Hyperalgesie, Erosion und Wärmeempfinden (Biofrontera 2015). Seit 2011 ist außerdem mit Alacare® (Photonamic 2015), ein ALA-haltiges Pflaster für die PDT in Deutschland erhältlich, welches zur einmaligen Behandlung von leichter AK indiziert ist und pro Therapiesitzung, auf Grund der Dimensionen der Pflaster, auf maximal 24 mm² (6 mmx 4 mm) limitiert ist.

Zu den feldgerichteten Therapien gehören die Anwendung destrukturierender Methoden (Dermabrasion, chemisches Peeling, Kryopeeling), der PDT, topischer Arzneimittel (5-Fluorouracil (5-FU), Imiquimod, Diclofenac-Hyaluronsäure, Ingenolmebutat Gel) sowie topischer und systemischer Retinoide. Mit Ausnahme der Retinoide haben die folgenden in der S1-Leitlinie gelisteten Therapieoptionen (systemische Retinoide, topische Retinoide, Dermabrasio, Chemisches Peeling, Laser, Radiotherapie) einen Empfehlungsgrad geringer als B (Stockfleth et al. 2012).

Topische und systemische Retinoide werden laut deutscher S1-Leitlinie ebenfalls zur Behandlung der AK eingesetzt (DDG 2011; Stockfleth et al. 2012), sind aber nicht zugelassen. Deshalb werden diese hier nicht näher betrachtet.

Mit den topischen Arzneimitteln (5-FU, Imiquimod, Diclofenac-Hyaluronsäure, Ingenolmebutat Gel) gibt es alternative Behandlungsmethoden mit unterschiedlichen Therapieregimen und Wirkungsweisen zur Behandlung multipler Läsionen und der Feldkanzerisierung. Aktuell werden in der topischen Behandlung der AK Medikamente mit den Wirkstoffen 5-FU alleine (Efudix® 5 %, MEDA Pharma 2016b) oder in Kombination mit Salicylsäure (Actikerall® 0,5 % mit 10 % Salicylsäure, Almirall Hermal 2017), Imiquimod (Zyclara® 3,75 %, Aldara® 5 %, MEDA Pharma 2016a, 2018), Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (Solacutan®, Solaraze® jeweils 3 %, Almirall Hermal 2018; Dermapharm 2016) und Ingenolmebutat Gel (Picato® 0,05 % und 0,015 %, LEO Pharma 2017a, 2017b) eingesetzt. Deren Therapieregime und potentielle Einflüsse auf die Lebensqualität der Patienten in Form von Nebenwirkungen werden im Folgenden näher erläutert.

Der Wirkmechanismus vom Pyrimidenanalogon 5-FU, in Verbindung ohne Salicylsäure (MEDA Pharma 2016b) bzw. mit Salicylsäure (Almirall Hermal 2017), beruht auf der direkten Störung der DNA- und RNA-Synthese (DDG 2011). 5-FU (5 %) wird nach Empfehlung des Herstellers zweimal täglich aufgetragen, bis die entzündliche Reaktion das Erosionsstadium erreicht hat (MEDA Pharma 2016b). In der Regel dauert dies zwei bis vier Wochen (DDG 2011; Stockfleth et al. 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 2016b). Weitere Nebenwirkungen finden sich in der Fachinformation (MEDA Pharma 2016b). Behandlung mit geringer dosierten 5-FU (Actikerall® mit 0,5 % 5-FU und 10 % Salicylsäure) wird von den betroffenen Patienten laut Angaben der S1-Leitlinie in der Regel besser toleriert (DDG 2011). Actikerall® wird einmal täglich über mehrere Wochen auf die Läsion aufgetragen (Almirall Hermal 2017) und 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 Blutung, Erosion, Wundschorf, Hautabschilferung und Kopfschmerz (Almirall Hermal 2017). Zusätzlich wird 5-FU auch in Verbindung mit der PDT angewandt.

Diclofenac, in Verbindung mit Hyaluronsäuregel, fungiert als Inhibitor des Cyclooxygenase-Stoffwechselweges und Aktivator des proliferationshemmenden Rezeptors PPAR- γ (Almirall Hermal 2018; DDG 2011; Dermapharm 2016; Stockfleth et al. 2012). Solaraze® und Solacutan® (3 % Diclofenac-Hyaluronsäure Gel, (Almirall Hermal 2018; Dermapharm 2016) werden zur Behandlung von AK nach Herstelleranweisung zweimal täglich über einen Zeitraum von 60 bis 90 Tagen aufgetragen. Eine vollständige Heilung der Läsionen bzw. eine optimale therapeutische Wirkung kann unter Umständen erst in einem Zeitraum von 30 Tagen nach abgeschlossener Therapie eintreten. Laut Fachinformation 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, schuppiger Hautausschlag, Hauthypertrophie, Hautulkus, vesiculobullöser Ausschlag (Almirall Hermal 2018).

Abweichend von diesen klassischen Ansätzen beruht die Wirkungsweise des TLR-7-Agonisten Imiquimod auf der aktiven Modulation des adaptiven Immunsystems (DDG 2011; MEDA Pharma 2016a, 2018). 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 2016a). Laut Fachinformation treten bei der Behandlung der AK folgende Nebenwirkungen auf: „In klinischen Studien mit Imiquimod-Creme (3 \times wöchentlich, 4 bzw. 8 Wochen) waren die am häufigsten auftretenden lokalen Nebenwirkungen Juckreiz (14 %) und Brennen (5 %) am Applikationsort. 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 2016a). Zusätzlich zählen Brechreiz, Kopfschmerzen und Anorexie zu den häufigen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Nebenwirkungen. Zyclara® (3,75 % Imiquimod) wird einmal täglich während zweier, durch eine zweiwöchige Behandlungspause getrennter, zweiwöchiger Behandlungszyklen an der betroffenen Hautstelle (im Bereich des ganzen Gesichts oder der nackten Kopfhaut) angewendet (MEDA Pharma 2018).

Ingenolmebutat Gel ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen AK bei Erwachsenen (LEO Pharma 2017a, 2017b). Der Wirkmechanismus beruht auf der Auslösung einer lokalen Zytotoxizität, gefolgt von einer läsions-spezifischen Immunreaktion (LEO Pharma 2017a, 2017b; Rosen et al. 2012). Der optimale therapeutische Effekt kann etwa 8 Wochen nach der Behandlung beurteilt werden. Sehr häufig ($\geq 1/10$) auftretende Nebenwirkungen sind laut Fachinformation Reaktionen an der Applikationsstelle (Bildung von Pusteln, Bläschen und Schorf, Erosion, Schwellung, Exfoliation, Erythem), häufig treten ($\geq 1/100$) Juckreiz, Schmerz und Reizungen an der

Anwendungsstelle auf (LEO Pharma 2017a, 2017b). Spezifisch an Gesicht und Kopfhaut treten außerdem häufig Kopfschmerzen und, als Folge von Schwellungen im Anwendungsbereich welche auf den Bereich der Augen übergehen können, Ödeme (Augenlid, periorbital) auf. Die lokalen Hautreaktionen sind vorübergehend, treten typischerweise innerhalb eines Tages nach Behandlungsbeginn auf und erreichen ihre maximale Intensität am vierten Tag nach Behandlungsbeginn, klingen im Verlauf der weiteren Beobachtungszeit aber wieder ab.

Zusammenfassend wurden die unterschiedlichen Therapieoptionen für AK dargelegt. Hierbei wurde der Fokus speziell auf die feldgerichteten topischen Arzneimittel, welche zur gleichzeitigen Behandlung von klinischen und subklinischen Läsionen geeignet sind, gelegt und als Grundlage die letztgültige deutsche S1-Leitlinie (Erstellungsdatum: 06.12.2011, Abgelaufen am: 05.12.2016) verwendet. Diese vergibt die Empfehlungsgrade A (Imiquimod, Diclofenac-Hyaluronsäuregel) und B (5-FU), während das seit 2012 erhältliche Ingenolmebutat Gel noch nicht erfasst wurde (Stockfleth et al. 2012). Dieses Fehlen von aktuellen Therapiealternativen stellt einen weiteren Grund für das S3-Leitlinienvorhaben da. So wird in der aktuell gültigen britischen Leitlinie aus dem Jahr 2017 wird für alle topischen Arzneimittel im Indikationsgebiet AK (5-FU, Imiquimod, Diclofenac-Hyaluronsäuregel und Ingenolmebutat Gel) der Empfehlungsgrad A vergeben (Berker et al. 2017).

Therapeutischer Bedarf

Der Grund für einen suboptimalen klinischen Nutzen einer Therapie kann an der individuellen Krankheitsausprägung und individuellen Veranlagung des Patienten liegen, hat aber sehr oft die Ursache in mangelhafter Adhärenz zum Therapieregime (WHO 2003). Gründe für eine geringe Adhärenz liegen hauptsächlich in der Behandlungsdauer, den Nebenwirkungen, der Komplexität des Therapieregimes, der Zufriedenheit des Patienten mit der Therapie und der individuellen Fähigkeit des Patienten adhärenz zu sein (Berman et al. 2012a, 2012b; Carr et al. 2006; Devaux et al. 2012; Gueylard und LeLorier 2005; Laufs et al. 2011b; Miyachi et al. 2011; Penning-van Beest et al. 2006; Rossini et al. 2006; WHO 2003; Wick 2011; Winnick et al. 2005). Speziell die Adhärenz von Patienten im fortgeschrittenem Alter leidet aus Gründen der kognitiven Fähigkeiten, Beeinträchtigungen visueller oder motorischer Fertigkeiten, der Komplexität von Therapieregimes und der Anzahl an Nebenwirkungen (Wick 2011). Hierbei können sich Ärzte auch nicht auf die Beobachtung der Therapiepersistenz verlassen, da ein Abgleich während des Behandlungszeitraumes verschriebener und vom Patienten tatsächlich eingenommener Medikamente nicht gleichzeitig auch eine Adhärenz zum Therapieregime bedeuten muss. Die mangelnde Adhärenz in Folge der Komplexität des Therapieregimes und der Anzahl an Nebenwirkungen kann hierbei eine Folge von kumulativer Polypharmazie, der gleichzeitigen Behandlung mit mehreren Wirkstoffen, sein (Laufs et al. 2011a; WHO 2003). Der Arzneiverordnungs-Report 2017 registriert, dass 42 % der Patienten ab 65 Jahren unter kumulativer Polypharmazie (fünf oder mehr Wirkstoffe pro Quartal) leiden (Schröder und Telschow 2017). In einer Auswertung der Mitgliedsdaten von Versicherten der Handelskrankenkasse (hkk) des Jahres 2015 (n=277.478) waren in der Altersgruppe über 65 Jahren sogar 61,5 % betroffen (Braun 2017). 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 auf mehr als 10 Millionen geschätzt (DESTATIS 2017). Da Patienten mit fortgeschrittenem Alter gehäuft von AK betroffen sein können, sind gerade bei ihnen Therapien zu bevorzugen, welche die Gesamtzahl und die Häufigkeit der Einnahmen möglichst gering gehalten und damit die Adhärenz unterstützen (Augustin et al. 2011; Guther 2011; Schwartz et al. 2008; Wick 2011). Generell gilt, je länger die Therapiedauer, je höher die Einnahmehäufigkeit und je komplexer das Therapieregime, desto geringer ist die Adhärenz (WHO 2003).

Untersuchungen bezüglich des Einflusses von Arzneimitteln, speziell topischer Medikamente, auf die Adhärenz und Persistenz sind in der wissenschaftlichen Fachliteratur zum Krankheitsbild AK eher unterrepräsentiert. Dementsprechend werden im Folgenden ebenfalls Übersichtsarbeiten anderen Krankheitsgebiete hinzugezogen. Adhärenz und Persistenz fallen in der Praxis generell niedriger aus als in streng kontrollierten klinischen Studien (Cardinal et al. 2004; Hohneker et al. 2011). In systematischen Übersichtsarbeiten zur generell schlechten Adhärenz in der Dermatologie bei Verwendung topischer Arzneimittel wurden als Gründe die geringe Wirksamkeit, welche bei langen Behandlungsphasen durch die schlechte Adhärenz verursacht wurde, die Nebenwirkungen, der zeitliche Aufwand und das schlechte kosmetische Ergebnis genannt (Devaux et al. 2012; Lee und Maibach 2006; Tan et al. 2012; WHO 2003; Yentzer et al. 2010). So kann bereits eine Behandlungsdauer von mehr als 5 Tagen zu einer Verschlechterung der Adhärenz führen (Griffith 1990).

Bei Untersuchungen zur Adhärenz im Indikationsgebiet AK konnte bei einer vierwöchigen Anwendung von 5-FU ein Rückgang der Adhärenz von 92 % auf 82 % festgestellt werden (Yentzer et al. 2009). In die gleiche Richtung geht das Ergebnis einer englischen Studie, in der eine abnehmende Adhärenz mit zunehmender Behandlungsdauer beobachtet wurde (3-4 Wochen: 52 %, 4-8 Wochen: 69 %, 6-12 Wochen: 71 %, Shergill et al. 2014). In einer weiteren Studie mit 0,5% 5-FU (Carac®, nicht in Deutschland erhältlich) wurde eine durchschnittliche Adhärenz von 86 % (54 % – 100 %, clinicaltrials.gov 2017) beobachtet.

Zu den hauptsächlichen Gründen von Therapieabbrüchen und Therapieunterbrechungen gehören unter anderem eine lange Behandlungsdauer und das Ausmaß von Nebenwirkungen (Berman et al. 2012a, 2012b; WHO 2003). Hierbei ist eine lange Behandlungsdauer für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %, Behandlungszeitraum: 60 – 90 Tage, Almirall Hermal 2018; Dermapharm 2016) und Imiquimod, (5 % und 3,75 %, Behandlungszeitraum: 28 Tage, MEDA Pharma 2016a, 2018) charakteristisch, während die Verwendung von 5-FU (5 % und 0,5 % mit 10 % Salicylsäure, Behandlungszeitraum: bis zu 12 Wochen, Almirall Hermal 2017; MEDA Pharma 2016b) mit starken Nebenwirkungen verbunden ist. Im Folgenden werden diese Annahmen anhand von veröffentlichten Studienergebnissen und Informationen aus den Fachinformationen überprüft. 5-FU: In einer Studie mit 5 % 5-FU zeigte sich bei der Behandlung von bis zu 12 Wochen bei 187 Patienten eine Abbruchrate von 3,7 % aufgrund therapiebedingter lokaler unerwünschter Ereignisse (UEs), während die Fachinformation eine Abbruchrate von 0,5 % angibt (Almirall Hermal 2017; Stockfleth et al. 2011). Diclofenac-Hyaluronsäuregel verzeichnete UE-bedingte Abbruchraten zwischen 8,3 % und 37,5 % (CDER 1999a). So wird zum Beispiel in einer Übersichtsarbeit zu Diclofenac-

Hyaluronsäuregel eine gemittelte Abbruchrate von 18 % angegeben (Jarvis und Figgitt 2003). Für Imiquimod (Aldara® 5 %, MEDA Pharma 2016a) wurden Abbruchquoten, zeitliche Aussetzungen der Therapie oder Reduktion der wöchentlichen Dosis auf Grund von Nebenwirkungen in klinischen Studien mit dreimal wöchentlicher Anwendung und Behandlungsdauern von 4, 8, 12 und 16 Wochen zwischen 0 % und 18 % berichtet (Lebwohl et al. 2004; Persaud et al. 2002; Salasche et al. 2002; Stockfleth et al. 2002; Szeimies et al. 2004). In einer weiteren Studie wurde für Imiquimod (3,75 %) eine Therapieabbruchrate von 6,8 % festgestellt (clinicaltrials.gov 2010). Die Behandlungsgruppe mit Ingenolmebutat Gel hatte in den klinischen Studien eine Therapieabbruchrate von 0 % bis 1,4 % (LEO Pharma 2009, 2010a, 2010b, 2010c). 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.

Zusammenfassend besteht im Krankheitsgebiet AK ein Bedarf an topischen Medikamenten und Behandlungsregimen, hauptsächlich in der Verbesserung der feldgerichteten Therapie zur Behandlung von klinischen und subklinischen AK-Läsionen und der Prävention der Progression zum SCC. Ziele sind eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Förderung der Adhärenz, z. B. durch eine Verkürzung der Behandlungsdauer, ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Therapieeffizienz und Nebenwirkungen sowie einem guten kosmetischen Ergebnis. Neben Ingenolmebutat Gel mit einer Behandlungsdauer von 2 bzw. 3 Tagen (LEO Pharma 2017a, 2017b) hat nur die Tageslicht-PDT (1 Tag, Galderma 2017a, 2017b) eine vergleichbar kurze Anwendungsdauer unter den pharmakologischen Therapien.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

In diesem Abschnitt wird die Prävalenz und Inzidenz der AK in Deutschland hergeleitet und eine Prognose für die nächsten fünf Jahre anhand der aktuellen Bevölkerungsentwicklung in Deutschland gestellt.

Die Datengrundlage bezüglich der Prävalenz und Inzidenz von AK für Deutschland beruht hauptsächlich populationsbasierten Hautscreening-Studien (siehe Tabelle 3-D). Generell können die in Studien dargestellten Prävalenzen sich aufgrund von populationsspezifischen Merkmalen und Risikofaktoren erheblich unterscheiden und sind teilweise aufgrund fehlender

oder unterschiedlicher Diagnosekriterien nicht vergleichbar und können so sogar zu einer Unterschätzung der Prävalenz führen (Holmes et al. 2007; Quatresooz et al. 2008; Schäfer et al. 2006).

Als Datengrundlage für die AK Prävalenzberechnung in Deutschland wurden die in Tabelle 3-D genannten Publikationen verwendet. In der ersten Studie wurden im Zeitraum von 6 Jahren (2002-2008) 90.880 Mitarbeiter von 312 Unternehmen in Deutschland während der Arbeitszeit auf ihren jeweiligen Firmengeländen im Rahmen einer Hautkrebsvorsorge einer dermatologischen Ganzkörperuntersuchung unterzogen und eine AK Prävalenzrate von 2 % bestimmt (Augustin et al. 2011). Insgesamt zeigt sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied mit einer Prävalenz von 2,9 % bei Männern gegenüber von 0,9 % bei Frauen (Augustin et al. 2011). Die zweite Studie bezieht sich ebenfalls auf den gleichen Datensatz, bezieht aber zusätzlich noch eine Auswertung der Daten der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Nordrhein (Einzugsgebiet: 9,6 Millionen) und der Deutsche Angestellten Krankenkasse (DAK, 6,1 Millionen Versicherte) mit ein (Schäfer et al. 2012). Die Daten der KV Nordrhein (Stand: 2011) und der DAK (Stand: 2008) wurden bezüglich des Vorkommens der Klassifizierungen L57 und D04 nach ICD-10-2018-GM analysiert und anhand der Bevölkerungsanzahl des Jahres 2007/2008 (DESTATIS 2018b) extrapoliert. Hierbei ergibt sich für die Hautkrebsvorsorge eine Prävalenz von 2,2 Millionen (adjustiert für die Geschlechterverteilung von männlich: 53,3 % und weiblich: 46,7 % in Augustin et al. 2011), für die DAK 1,5 Millionen und für die KV Nordrhein 1,7 Millionen (Schäfer et al. 2012). In der dritten Studie wurden die Daten des bayrischen Betriebskrankenkassen (BKK)-Hautscreenings der Jahre 2000 – 2003 und April 2005 – Juni 2006, mit jeweils 201.455 und 108.281 Teilnehmern, analysiert und eine Prävalenz von 2,9 % und 5,2 % bestimmt (Guther 2011). Hierbei sei angemerkt, dass die ermittelten Prävalenzdaten des BKK-Hautscreenings höher liegen als in der Studie von Augustin et al. und sich diese Abweichung eventuell auf die untersuchte Studienpopulation zurückverfolgen lässt, da Patienten mit Hautauffälligkeiten oder einer Vorgeschichte einer Hautkrankheit in der eigenen/der Familienanamnese wahrscheinlich eher bei einem Hautscreening vorstellig werden als nicht betroffene Personen. Um die Spannbereite der möglicherweise von AK betroffenen Personen in Deutschland zu berechnen wurden als untere Grenze und obere Grenze des Prävalenzintervalls 2 % (Augustin et al. 2011) und 5,2 % (Guther 2011) verwendet.

Tabelle 3-D: Populationsbasierte Untersuchungen zur AK Prävalenz in Deutschland

Publikation/Studie	Anzahl Personen [n]	Datenbasis	Prävalenz [%]
Augustin et al. 2011	90.880	2004 – 2009	2 in Studienpopulation
Schäfer et al. 2012	I) 90.880	I) 2002 – 2008	I) 2,7: adjustiert auf Gesamtbevölkerung
	II) Versicherte in der Deutsche Angestellten Krankenkasse (DAK): 6.100.000	II) 2008	II) 1,8
	III) Einzugsgebiet der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Nordrhein: 9.600.000	III) 2011	III) 8,4 ¹
Guther 2011	I) Hautscreenings der Betriebskrankenkassen (BKK) in Bayern: 201.455	I) 2000 – 2003	I) 2,9
	II) Fortsetzung des BKK-Hautscreening: 108.281	II) 2005 – 2006	II) 5,2
¹ Daten zeigen gerundete Prävalenzwerte für L57 (5,5 %) und D04 (2,9 %), sowie kumulativ (8,4 %). Jedoch basieren diese auf registrierten Fallzahlen und können nicht mit Sicherheit individuellen Patienten zugeordnet werden.			

In Anlehnung an die Methode von Schäfer (2012) wurden in einem eigenen Ansatz Krankenkassendaten der KV Nordrhein ausgewertet (KV Nordrhein 2017; Schäfer et al. 2012). Daten der KV Nordrhein basieren auf Hochrechnungen eines Jahres von Patienten, die tatsächlich im Gesundheitssystem mit AK beobachtet wurden. Auf ICD-10-2018-GM Kodierungen basierende Häufigkeitsangaben zur AK (übergeordnete Diagnoseschlüssel L57 und D04) (DIMDI 2017) wurden über den Zeitraum Q1/2006 bis Q4/2017 untersucht (siehe Abbildung 1). Aus den gewichteten Mittelwerten der vier Quartale eines Jahres ergibt sich für 2016 eine Fallzahl von 265.224 und für 2017 eine Fallzahl von 277.050. Um einen Schätzwert für die Gesamtpopulation zu erhalten, wurde die Näherung des statistischen Bundesamts für die Bevölkerungsgröße in Deutschland im Jahr 2016, dem letzten Jahr zu dem offizielle Daten vorliegen (82,5 Millionen, DESTATIS 2018b), und die Bevölkerungsangabe der KV Nordrhein (Stand 2016: 9,5 Millionen, KV Nordrhein 2018) herangezogen. Die Hochrechnung ergab eine Diagnosezahl von 2,3 Millionen AK Fällen im Jahr 2016. Dies entspräche einer geschätzten Diagnose-Prävalenz von 2,79 % bezogen auf die gesamtdeutsche Bevölkerung. Der Anteil der L57 Diagnosen hat seit 2011 ungefähr konstant bei 5,5 % gelegen, während die Diagnose D04 im gleichen Zeitraum von etwa 2,9 % auf ungefähr 4,3 % gestiegen ist. 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.

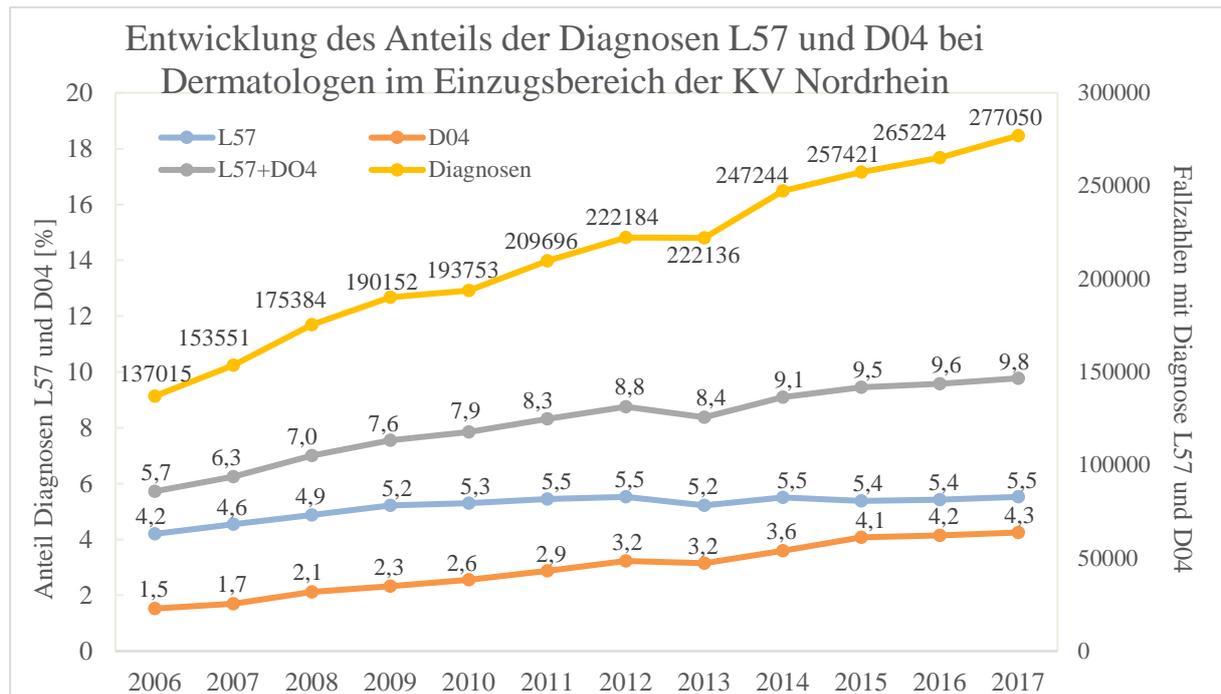


Abbildung 1: Entwicklung des prozentualen Anteils der Diagnosen L57 und D04 an allen Diagnosen, sowie der Gesamtfallanzahl, bei Dermatologen basierend auf Quartalszahlen der KV Nordrhein von Q1/2006 bis Q4/2017. Der Einzugsbereich der KV Nordrhein im Jahr 2016 belief sich auf 9,5 Millionen Einwohner. Quelle: KV Nordrhein 2017

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 (Gesamt: 2 %, Männer: 2,9 %, Frauen: 0,9 %, Augustin et al. 2011) und Guther (Gesamt: 5,2 %, Männer: 7,9 %, Frauen: 3,4 %, Guther 2011) dar. Die Größenordnung dieser Diagnose-Prävalenzen und die mögliche Überschätzung der Patientenzahlen unterstützen die Annahme, dass die Prävalenz von Augustin die realistischere ist (Augustin et al. 2011). Die adjustierten Zahlen von Schäfer et al. liegen ebenfalls in dieser Spannweite (Schäfer et al. 2012). Dementsprechend wurden zur Darstellung der Spannweite der Prävalenzschätzungen die Prävalenzraten von Augustin und Guther als untere und obere Schätzung der Prävalenz in Deutschland zu Hilfe genommen (Augustin et al. 2011; Guther 2011). In der letztgültigen deutschen S1-Leitlinie zur Behandlung der AK wird weiterhin angemerkt, dass die genaue Patientenzahl unbekannt ist, da die AK in den Tumorregistern nicht erfasst wird (DDG 2011; Stockfleth et al. 2012). Ergänzend dazu 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 (RKI 2018a). Die Recherche beim Krebsregister ergab ebenfalls kein Ergebnis, da es sich bei der AK um eine Präkanzerose handelt und somit nicht erfasst wird (RKI 2018b).

In Tabelle 3-E ist basierend auf zwei Studien die Verteilung der Prävalenz nach den Geschlechtern und Altersgruppen dargestellt. Die Prävalenz ist bei Männern höher und steigt mit zunehmendem Alter (Tabelle 3-D, 3-E, Berker et al. 2017). Da in den Studien jeweils unterschiedliche Altersgruppenbildungen verwenden, wird das Merkmal Alter für die weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt. Die weiteren Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation sowie die Subgruppierung nach Geschlecht.

Tabelle 3-E: Altersgruppeneinteilung und Geschlechterverteilung in Studien zur AK Prävalenzbestimmung

Publikation/ Studie	Altersgruppen (Jahre)	Anteil an Studienpopulation [%]	Geschlechterverteilung in Altersklassen in Studienpopulation (m/w) [%]	Prävalenz (gesamt/m/w) [%]
Augustin et al. 2011 Deutschland	16-20	1,2	1,2/1,3	0 ¹
	21-30	11,5	8,7/14,8	0 ¹
	31-40	27,6	26,5/28,8	0,1 ¹
	41-50	31,5	33,9/28,8	0,4 ¹
	51-60	20,5	22,4/18,5	4 ¹
	61-70	7,5	7,3/7,8	11,5 ¹
	Gesamt			2/2,9/0,9
Guther 2011 ^{1,2} Deutschland	13-20	9,96	11,09/9,2	0,07 ² 0 ³
	21-35	31,77	26,33/35,45	0,17 ² 1,47 ³
	36-50	33,25	32,54/33,72	1,56 ² 10,66 ³
	51-65	16,15	18,18/14,79	12,36 ² 38,24 ³
	66-80	7,32	10,07/5,48	31,66 ² 42,65 ³
	> 80	0,66	0,76/0,59	41,13 ² 6,99 ^{3,4}
	Gesamt ¹			5,2/7,86/3,36

¹ Professor Augustin, persönliche Mitteilung

² Verdachtsdiagnose auf aktinische Keratose

³ Histologisch bestätigte nicht-melanozytäre Hautveränderungen

⁴ In dieser Altersgruppe wurden weniger AKs, dafür vermehrt SCCs und Basalzellkarzinome (BCC) gefunden

Im Vergleich zur Untersuchung der Prävalenz ist die Datenlage zur Inzidenz noch unbefriedigender und in manchen Teilen der Welt nicht existent (Marks 1997). Hierbei liegt die Schwierigkeit in der Natur der Erkrankung, bei der AK Läsionen entweder nicht sichtbar oder asymptomatisch sind und innerhalb eines kurzen Zeitraums entweder zurückbilden oder fortschreiten können (Berker et al. 2017; Marks 1997). Jedoch wird von einer zunehmenden Inzidenz chronischer Lichtschäden weltweit, auch in Deutschland, ausgegangen (Diepgen 2005). So wird in einer Hochrechnung der Inzidenz von Hautkrebserkrankungen, trotz Rückganges der „Ozonloch-Problematik“ und der damit reduzierten weltweiten UV-Belastung, aktuell von einer Zunahme der Hautkrebserkrankungen bis Mitte des 21.

Jahrhunderts ausgegangen (van Dijk et al. 2012). Zu den aktuellen Zahlen zur Inzidenz in Deutschland existiert jedoch die Stellungnahme des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales. In der „Dritten Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung“ wird von 200 – 300 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern ausgegangen (Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2014).

Zusammenfassend wird für die folgenden Berechnungen von einer unteren Prävalenzschwelle von 2 % (Männer: 2,9 %, Frauen: 0,9 %, Augustin et al. 2011) und einer oberen Prävalenzschwelle von 5,2 % (Männer: 7,9 %, Frauen: 3,4 %, Guther 2011) ausgegangen, wobei die prozentual höhere Betroffenheit von Männern im Vergleich zu Frauen zu berücksichtigen ist. Auf Grund der für Deutschland verfügbaren uneinheitlichen Datenlage kann die altersabhängige Prävalenzzunahme (siehe Tabelle 3-E) in der Berechnung nicht herangezogen werden. Dies führt durch die aktuelle demographische Lage Deutschlands (Stand 2015: 20,2 % der Bevölkerung über 65 Jahre, DESTATIS 2015) zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Zahlen. Dem gegenüber steht eine geringfügige Überschätzung der nicht-HK/HT Patientenpopulation (89 – 97 % der Gesamtpatientenpopulation, Details in Abschnitt 3.2.1 und Tabelle 3-C), indem die zu behandelnde Patientenpopulation von nicht-HK/HT der Gesamtpatientenpopulation gleichgesetzt wird.

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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Insgesamt wird von einer steigenden Inzidenz und Prävalenz der AK ausgegangen. Dies wird mit der Alterung der Gesellschaft und dem damit verbundenen Anstieg der akkumulierten 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 (EDF 2010; Krutmann et al. 2015; Quatresooz et al. 2008; Rossi et al. 2007; Schäfer et al. 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 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt (DESTATIS 2017). Dabei wurden die aktualisierten Daten der Variante 2-A: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (Geburtenrate 1,5 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,7/Mädchen 88,6 Jahre, Außenwanderungssaldo sinkt von 750.000 auf 200.000 im Jahr 2021, danach konstant) auf Basis des 31.12.2015 verwendet, da bei dieser Vorausberechnung die Prognose für das Jahr 2016 (82,7 Millionen) die beste Näherung zu den tatsächlichen Daten des Jahres 2016 (82,5 Millionen, DESTATIS 2018b) darstellt.

Um die Spannbreite der Prävalenzschätzung in Deutschland abbilden zu können, wurde als unteres Ende die Prävalenzraten von Augustin (Gesamt: 2 %, Männern: 2,9 %, Frauen: 0,9 %, Augustin et al. 2011) und als oberes Ende die Prävalenzraten von Guther (Gesamt: 5,2 %, Männern: 7,9 %, Frauen: 3,4 %, Guther 2011) verwendet. Unter der Annahme konstanter Prävalenzraten über die nächsten 5 Jahre hinweg wurden in Tabelle 3-F die Schätzungen für die Zahl der betroffenen Patienten innerhalb der nächsten 5 Jahre für die Gesamtbevölkerung und getrennt nach Geschlecht dargestellt. Die Bevölkerungsschätzung bezieht sich jeweils auf den 31.12. eines Jahres.

Tabelle 3-F: Berechnung der erwarteten Prävalenz von AK in Deutschland in den nächsten 5 Jahren anhand der 13. Koordinierten Bevölkerungsberechnung (Variante 2-A, Basis: 31.12.2015)

Jahr	Bevölkerung (in Tsd.) (31.12.) ¹	Zahl der Betroffenen (untere Prävalenzschätzung) ²	Zahl der Betroffenen (obere Prävalenzschätzung) ³	
		Männer 2,9 % Frauen 0,9 % Gesamt 2,0 %	Männer 7,9 % Frauen 3,4 % Gesamt 5,2 %	
2016 ⁴	Männer	40.571 ⁴	1.087.876	3.928.122
	Frauen	41.698 ⁴	407.612	1.202.399
	Gesamt	82.269 ⁴	1.645.380	4.277.988
2018	Männer	41.239	1.110.230	4.008.837
	Frauen	42.050	409.446	1.207.810
	Gesamt	83.289	1.666.578	4.331.028
2019	Männer	41.326	1.113.449	4.020.459
	Frauen	42.073	409.354	1.207.537
	Gesamt	83.399	1.667.980	4.336.748
2020	Männer	41.378	1.115.570	4.028.120
	Frauen	42.072	409.084	1.206.742
	Gesamt	83.450	1.669.000	4.339.400
2021	Männer	41.395	1.116.594	4.031.817
	Frauen	42.048	408.657	1.205.481
	Gesamt	83.442	1.668.840	4.338.984
2022	Männer	41.404	1.117.334	4.034.489
	Frauen	42.019	408.186	1.204.093
	Gesamt	83.423	1.668.460	4.337.996

Quellen: ¹DESTATIS 2017, ²Augustin et al. 2011 ³Guther 2011 ⁴letztgültige Daten welche nicht auf einer Prognose basieren, DESTATIS 2018b

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ingenolmebutat Gel	Prävalenz nach Augustin et al. 2011: 1.645.380	Prävalenz nach Augustin et al. 2011: 1.423.727
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Prävalenz nach Guther 2011: 4.277.988 Jeweils Bezugsjahr 2016	Prävalenz nach Guther 2011: 3.701.690 Jeweils Bezugsjahr 2016

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-1 wurde folgendermaßen berechnet:

$$\text{Patienten}_{\text{Gesamtbevölkerung}} = \text{Bevölkerung}_{2016} \times \text{Prävalenz}_{\text{Augustin/Guther}}$$

$$\text{Patienten}_{\text{GKV-Versicherte}} = \text{Bevölkerung}_{2016} \times \text{GKV}_{\text{Patienten}} \times \text{Prävalenz}_{\text{Augustin/Guther}}$$

Die Bevölkerungsgröße für das Jahr 2016 (82,5217 Millionen, Stichtag 31.12.2016) in Deutschland wurde der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Basis des Zensus von 2011 des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2016 entnommen (DESTATIS 2018a). Als obere und untere Grenzen der Prävalenzschätzungen wurden Daten von Augustin und Guther

herangezogen (Augustin et al. 2011: 2 %, Guther 2011: 5,2 %). Die Anzahl der GKV-Versicherten (Mitglieder und Familienversicherte) lag im Jahr 2016 bei 71,405 Millionen (BMG 2018). Damit lag der Anteil der GKV-Versicherten im Jahr 2016 bei 86,53 %.

Aufgrund der angeführten Argumente und der unklaren Evidenz hinsichtlich des Anteils an Patienten mit nicht-HK/HT AK Läsionen (siehe Tabelle 3-C), 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.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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 3-2: 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 (Picato®; LEO Pharma GmbH)	Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen/ nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen	beträchtlich	Prävalenz nach Augustin et al. 2011: 1.423.727 Prävalenz nach Guther 2011: 3.701.690

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 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 wird davon ausgegangen, dass der als beträchtlich hergeleitete Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation gilt. Die Angaben zur Prävalenz beziehen sich auf das Basisjahr 2016 und wurden im Abschnitt 3.2.3 hergeleitet. Wegen des relativ diskreten klinischen Bildes, insbesondere im Anfangsstadium der Krankheit, ist davon auszugehen, dass nicht jeder AK Fall diagnostiziert und behandelt wird.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Allgemein für 3.2: Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben für die Einschätzung der Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen zu identifizieren. Hierbei wurden verschiedene unsystematische Suchen auf Englisch mit Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) und auf Deutsch mit Google (<http://www.google.de>) im Februar und März des Jahres 2018 durchgeführt. Die genannten Suchbegriffe wurden, wenn nicht weiter spezifiziert, untereinander mit OR und über AND mit dem Krankheitsgebiet verknüpft.

Daten allgemein zur aktuellen Bevölkerungszahl und zukünftigen Bevölkerungsentwicklung wurden vom Statistischen Bundesamt (<https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> und <https://www.destatis.de>) bezogen. Die Anzahl der GKV-Versicherten wurde vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übernommen (http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=40366524&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=249&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=2&p_lfd_nr=4&p_sprache=D&p_news=&p_jan ein=J). Daten bezüglich Prävalenz und Inzidenz wurden über Pubmed (Suchbegriffe: ((epidemiology OR prevalence OR incidence) AND "actinic keratosis" AND Germany), Stand: 28.02.2018), der KV Nordrhein (<https://www.kvno.de/>, Stand:01.03.2018), der HKK (<https://www.hkk.de>, Stand:01.03.2018), dem Bundesministerium für Arbeit und Soziales (<https://www.bundesrat.de/bv.html?id=0534-14>) und Google (Suchbegriffe: Epidemiologie, Prävalenz, Inzidenz, Aktinische Keratose, Deutschland, Stand 01.03.2018) bezogen. Literatur bezüglich Adhärenz und Persistenz wurden in Pubmed (Suchbegriff: ((compliance OR

adherence OR persistence) AND actinic keratosis), Stand: 09.03.2018) und Google (Suchbegriffe: Adhärenz, Persistenz, Aktinische Keratose, Stand 09.03.2018) gesucht. Weiterhin wurde in Pubmed nach Kosten der Behandlung (Suchbegriffe: ((cost OR treatment) AND actinic keratosis), Stand 05.03.2018) und der Lebensqualität (Suchbegriffe: "quality of life" AND actinic keratosis, Stand 02.03.2018) gesucht. Einschlusskriterien waren AK als Krankheitsgebiet, geographische Region: Europa und Kanada/USA/Australien (wenn in den Suchbegriffen nicht spezifisch ein Land angegeben wurde) sowie englische oder deutschsprachige Artikel. Publikationen in Form eines Briefs, Editorials, Kommentars oder einer Fallstudie, sowie Studien über die Behandlung von AK (außer bei der Suche nach Adhärenz und Persistenz), Studien über Marker, genetische Studien und Bewertungen diagnostischer Verfahren (außer in 3.1.2 zur Beschreibung der Therapieverfahren) 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.

Im Jahr 2012 wurde ebenfalls eine epidemiologische Beratung bei Experten (CVDerm und Prof. Augustin) in Anspruch genommen. Hierbei wurden auf die folgenden Publikationen aus dem Deutschen Dermatologen (Kornek 2012), im Abstractband der JDDG 2012 zur ADO 2012 (Kornek et al. 2012a; Kornek et al. 2012b) und einer geplanten Publikation zur Prävalenz von AK in Deutschland hingewiesen (Schäfer et al. 2012).

Zu 3.2.1: Die Definition des Krankheitsbildes anhand der ICD-10-2018-GM wurde vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (<https://www.dimdi.de>) bezogen. Zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation, wurden die in einer Handsuche identifizierten Quellen verwendet. Aktuelle Leitlinien wurden entweder über eine Suche bei Pubmed (Suchbegriff: (guideline AND actinic keratosis), Stand 09.03.2018), einer Suche bei Google (Suchbegriff: ((Richtlinien OR guidelines) AND ("actinic keratosis" OR "aktinische keratose")), Stand 09.03.2018) oder über die entsprechenden Internetseiten der verantwortlichen Institutionen/Gesellschaften bezogen. Wenn möglich, wurde eine aktuelle und gültige deutsche Leitlinie als Referenz verwendet. Wenn diese Möglichkeit ausschied, wurde versucht, eine aktuellere Leitlinie zu finden, welche den deutschen Grundsätzen und den Grundsätzen der verantwortlichen Institution des jeweiligen Landes entsprach. Scheiterte dieser Ansatz, wurde die letztgültige deutsche Leitlinie referenziert und, falls hier wichtige wissenschaftliche Fakten neueren Datums nicht enthalten waren, punktuell aus anderen Leitlinien zitiert, um ein in sich kohärentes Bild der aktuell möglichen Behandlungstherapien zu bekommen.

Zu 3.2.2: Der allgemeine therapeutische Bedarf innerhalb der Erkrankung wurde mit Hilfe der Epidemiologie, Lebensqualität, Progression zum Hautkrebs und der Kosten herausgearbeitet. Die dazu verwendeten Literaturrecherchen wurden bereits beschrieben. Um weitere Informationen zu den Therapieversagern zu gewinnen, wurden eine unsystematische Suche bei Pubmed (Suchbegriff: ((therapy failure OR treatment failure OR secondline

treatment OR therapy preference) AND actinic keratosis), Stand 05.03.2018) durchgeführt. Aktuelle Leitlinien wurden, wie unter „Zu 3.2.1“ beschrieben, gefunden.

Des Weiteren wurden alle aktuell verfügbaren und zugelassenen Medikamente für die Indikation „Aktinische Keratose“ im WEBAPO® InfoSystem der Lauer-Fischer GmbH (Indikation: 22P01, Stand 15.02.2018) gesucht und deren entsprechenden Fachinformationen wurden im Folgenden zitiert. Details zu medikamentösen Therapieverfahren und beobachteten Nebenwirkungen wurden, neben den Quellen aus der Literaturrecherche, den entsprechenden Fachinformationen der Hersteller entnommen und von Fachinfo-Service (<http://www.fachinfo.de>, Stand Februar/März 2018) bezogen. Bezüglich Kriterien der Adhärenz bei Langzeittherapien wurde der Bericht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahre 2003 durch Quellenangaben in den durchgeführten Literaturrecherchen identifiziert. Daten bezüglich Therapieabbruchraten wurden auf clinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/ct2/search>) mit den Suchbegriffen „X+actinic+keratosis“ gesucht. Weiterhin wurde eine Suche über Google durchgeführt mit den Suchbegriffen „X AND “actinic keratosis“ AND discontinue“. Das Datum der Suchen war der 08.03.2018. Hierbei entspricht X einem Element aus der Liste mit topischen Arzneimitteln (Aldara, Zyclara, Picato, Solaraze, Solacutan, Actikerall, Efudix, Carac, Luxerm, Metvix).

Zu 3.2.3: Zusätzliche Daten zur Prävalenz wurden mit einer Suche auf der Internetseite des Robert-Koch-Institutes (<http://www.rki.de>) nach Informationen über die „aktinische Keratose“ versucht zu finden. Hierbei wurde Themenheft 22 zum Hautkrebs gefunden (Jahr 2012, RKI 2018a). In diesem Heft wird AK sowohl als Risikofaktor für nicht-melanozytären Hautkrebs, als auch als Vorstufe des SCC genannt. Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit, dass die AK zum Hautkrebs fortschreiten kann, sei die Behandlung angezeigt. Des Weiteren wurde der „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ identifiziert, in dem die Anerkennung des Plattenepithelkarzinoms und multipler aktinischer Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung als Berufserkrankung thematisiert wird. Ebenfalls gefunden wurde unter der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) das Heft „Hautkrebs“ (siehe oben).

Zu 3.2.4. Daten zur Größe der Bevölkerung wurden der offiziellen Statistik (www.destatis.de) entnommen. Angaben zur Anzahl der GKV-Versicherten entstammen den aktuellen Kennzahlen und Faustformeln des Bundesgesundheitsministeriums.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Augustin M., Herberger K., Hintzen S., Heigel H., Franzke N. und Schäfer, I. 2011. *Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers*. *British Journal of Dermatology* 165 (4), S. 865–873.
4. 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.
5. Berman B., Cohen D. E. und Amini, S. 2012a. *What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: overview and investigational topical agents*. *Cutis* 89 (5), S. 241–250.
6. Berman B., Cohen D. E. und Amini, S. 2012b. *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* 89 (6), S. 294–301.
7. Bernard P., Dupuy A., Sasco A., Brun P., Duru G., Nicoloyannis N. und Grob, J. J. 2008. *Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey*. *Dermatology* 216 (3), S. 194–199.
8. 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.
9. Braathen L. R., Szeimies R. M., Basset-Seguín 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. Braun B. 2017. *hkk GESUNDHEITSREPORT | 2017 Polypharmazie: Eine Analyse mit hkk-Routinedaten von Dr. Bernard Braun (Universität Bremen/BIAG)*. Verfügbar unter: https://www.hkk.de/-/media/files/migration/fileadmin/doc/berichte/hkk_gesundheitsreport2012.ashx?la=de-de&hash=9AA29802A02ABD8678FAA97B69A3B19D7957C47B, abgerufen am: 19.02.2018.
11. Breuninger H., Eigentler T., Bootz F., Hauschild A., Kortmann R. D., Wolff K., Stockfleth E., Szeimies R. M., Rempel R., Tischendorf L., Becker J. C., Löser C., Vordermark D., Pistner H., Garbe C. und Grabbe, S. 2013. *AWMF-Registernummer 032 - 022: Plattenepithelkarzinom der Haut: Gültig bis: 30.12.2018*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022l_S2k_Plattenepithelkarzinom_2013-verlaengert.pdf, abgerufen am: 01.08.2018.
12. Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2014. *Verordnung der Bundesregierung: Dritte Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung*. Verfügbar unter: <https://www.bundesrat.de/bv.html?id=0534-14>, abgerufen am: 13.02.2018.
13. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln -*. Verfügbar unter:

- https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf, abgerufen am: 26.03.2018.
14. Butani A. K., Arbesfeld D. M. und Schwartz, R. A. 2005. *Premalignant and early squamous cell carcinoma*. *Clinical in Plastic Surgery* 32 (2), S. 223–235.
 15. Cardinal H., Monfared A. A., Dorais M. und LeLorier, J. 2004. *A comparison between persistence to therapy in ALLHAT and in everyday clinical practice: a generalizability issue*. *The Canadian Journal of Cardiology* 20 (4), S. 417–421.
 16. Carr A. J., Thompson P. W. und Cooper, C. 2006. *Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey*. *Osteoporosis International* 17 (11), S. 1638–1644.
 17. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 1999a. *Medical review(s) Application number: 21-005 Part 1*. Verfügbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P1.pdf, abgerufen am: 13.02.2018.
 18. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 1999b. *Medical review(s) Application number: 21-005 Part 2*. Verfügbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P2.pdf, abgerufen am: 13.02.2018.
 19. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 1999c. *Medical review(s) Application number: 21-005 Part 3*. Verfügbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P3.pdf, abgerufen am: 13.02.2018.
 20. Chirurgie-Portal.de 2018. *Die photodynamische Therapie (PDT) eignet sich zur Behandlung stark lichtbeschädigter Haut*. Verfügbar unter: <https://www.chirurgie-portal.de/haut-dermatologie/photodynamische-therapie.html>, abgerufen am: 02.08.2018.
 21. clinicaltrials.gov 2010. *Safety and Effectiveness Study of Imiquimod Creams for Treatment of Actinic Keratoses (AKs)*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00605176?term=Zyclara%2Bactinic%2Bkeratosis&draw=3&rank=14>, abgerufen am: 13.03.2018.
 22. clinicaltrials.gov 2017. *Measuring Adherence To Topical 5-Fluorouracil in a Clinic Population: Korrektes PDF herunterladen und ablegen*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00696488?term=efudix%2Bactinic%2Bkeratosis§=X4370156#othr>, abgerufen am: 13.03.2018.
 23. Cockerell C. J. und Wharton, J. R. 2005. *New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma)*. *Journal of Drugs in Dermatology* 4 (4), S. 462–467.
 24. Cohen J. L. 2010. *Actinic keratosis treatment as a key component of preventive strategies for nonmelanoma skin cancer*. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 3 (6), S. 39–44.
 25. Criscione V. D., Weinstock M. A., Naylor, M. F. Luque, C., Eide M. J. und Bingham, S. F. 2009. *Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial*. *Cancer* 115 (11), S. 2523–2530.

26. 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.
27. 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.
28. 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, abgerufen am: 14.02.2018.
29. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung Spitzenverband (DGUV) 2017a. *DGUV– Statistiken für die Praxis 2016 Aktuelle Zahlen und Zeitreihen aus der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung*. Verfügbar unter: <http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/12639neu.pdf>, abgerufen am: 01.08.2018.
30. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung Spitzenverband (DGUV) 2017b. *Geschäfts- und Rechnungsergebnisse der gewerblichen Berufsgenossenschaften und Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand 2016*. Verfügbar unter: <http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/12645-gur-2016.pdf>, abgerufen am: 01.08.2018.
31. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2014. *S3-Leitlinie - Prävention von Hautkrebs: Langversion 1.1, 2014, AWMF Registernummer: 032/052OL*. Verfügbar unter: http://www.derma.de/fileadmin/derma/downloads/Aerzte/Leitlinien/032-052OL1_Praevention_von_Hautkrebs_2014-04.pdf, abgerufen am: 01.08.2018.
32. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2017. *ICD-10-GM Version 2018 Systematisches Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2018/systematik/>, abgerufen am: 12.02.2018.
33. 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. und Paul, C. 2012. *Adherence to topical treatment in psoriasis: a systematic literature review*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 26 (Suppl 3), S. 61–67.
34. Diepgen T. L. 2005. *Epidemiologie von chronischen Lichtschäden*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 3 (S2), S. S32-S35.
35. Dirschka T., Gupta G., Micali G., Stockfleth E., Basset-Seguín N., Del Marmol V., Dummer R., Jemec G.B.E., Malvey J., Peris K., Puig S., Stratigos A. J., Zalaudek I. und Pellacani, G. 2017. *Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology*. Journal of Dermatological Treatment 28 (5), S. 431–442.

36. Dodson J. M., DeSpain J., Hewett J. E. und Clark, D. P. 1991. *Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective.* Archives of Dermatology 127 (7), S. 1029–1031.
37. Edwards W.B.J. I. und Tang, E. H. 2000. *Actinic keratosis. Current treatment options.* The American Journal of Clinical Dermatology 1 (3), S. 167–179.
38. Esmann S. 2015. *Patients' Perspectives on Actinic Keratosis.* Curr Probl Dermatol. 46 (Keine Angabe), S. 8–13.
39. European Dermatology Forum (EDF) 2010. *Guideline on Actinic Keratoses.* Verfügbar unter: http://www.ensas.ee/docs/management_of_actinic_keratoses.pdf, abgerufen am: 28.09.2016.
40. Feller L., Khammissa R. A., Wood N. H., Jadwat Y., Meyerov R. und Lemmer, J. 2009. *Sunlight (actinic) keratosis: an update.* Journal of preventive medicine and hygiene 50 (4), S. 217–220.
41. Fitzpatrick T. B. 1988. *The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI.* Archives of Dermatology 124 (6), S. 869–871.
42. Foote J. A., Harris R. B., Giuliano A. R., Roe D. J., Moon T. E., Cartmel B. und Alberts, D. S. 2001. *Predictors for cutaneous basal- and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults.* International Journal of Cancer 95 (1), S. 7–11.
43. Frost C. A., Green A. C. und Williams, G. M. 1998. *The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia).* British Journal of Dermatology 139 (6), S. 1033–1039.
44. Fuchs A. und Marmur, E. 2007. *The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma.* American Society for Dermatologic Surgery 33 (9), S. 1099–1101.
45. 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.
46. 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.
47. Goldberg L. H. und Mamelak, A. J. 2010. *Review of actinic keratosis. Part I: etiology, epidemiology and clinical presentation.* Journal of Drugs in Dermatology 9 (9), S. 1125–1132.
48. Goldenberg G. 2017. *Treatment considerations in actinic keratosis.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 31 (Suppl 2), S. 12–16.
49. Griffith S. 1990. *A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines.* British Journal of General Practice 40 (332), S. 114–116.
50. Gueylard C. D. und LeLorier, J. 2005. *A willingness-to-pay assessment of parents' preference for shorter duration treatment of acute otitis media in children.* Pharmacoeconomics 23 (12), S. 1243–1255.
51. Guther S. 2011. *Entwicklung eines Risikomodells für das Auftreten von Hauttumoren anhand des bayerischen Hautkrebs-Screeningprogrammes unter Berücksichtigung der Kosten-Nutzen-Relation. Dissertation.*

52. Halpern A. C. und Hanson, L. J. 2004. *Awareness of, knowledge of and attitudes to nonmelanoma skin cancer (NMSC) and actinic keratosis (AK) among physicians.* International journal of dermatology 43 (9), S. 638–642.
53. Hensen P., Muller M. L., Haschemi R., Stander H., Luger T. A., Sunderkotter C. und Schiller, M. 2009. *Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population.* The European Journal of Dermatology 19 (4), S. 345–354.
54. Hohneker J., Shah-Mehta S. und Brandt, P. S. 2011. *Perspectives on adherence and persistence with oral medications for cancer treatment.* Journal of Oncology Practice 7 (1), S. 65–67.
55. Hohwy T., Andersen K. E., Solvsten H. und Sommerlund, M. 2007. *Allergic contact dermatitis to methyl aminolevulinate after photodynamic therapy in 9 patients.* Contact Dermatitis 57 (5), S. 321–323.
56. Holmes C., Foley P., Freeman M. und Chong, A. H. 2007. *Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment.* Australasian Journal of Dermatology 48 (2), S. 67–74.
57. Jarvis B. und Figgitt, D. P. 2003. *Topical 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a review of its use in patients with actinic keratoses.* The American Journal of Clinical Dermatology 4 (3), S. 203–213.
58. Jorizzo J. L., Carney P. S., Ko W. T., Robins P., Weinkle S. H. und Werschler, W. P. 2004. *Treatment options in the management of actinic keratosis.* Cutis 74 (6 Suppl), S. 9–17.
59. Jungersted J. M., Dam T. N., Bryld L. E. und Agner, T. 2008. *Allergic reactions to Metvix (ALA-ME).* Contact Dermatitis 58 (3), S. 184–186.
60. Kaufmann R., Spelman L., Weightman W., Reifenberger J., Szeimies R. M., Verhaeghe E., Kerrouche N., Sorba V., Villemagne H. und Rhodes, L. E. 2008. *Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities.* British Journal of Dermatology 158 (5), S. 994–999.
61. Keller B., Braathen L. R., Marti H. P. und Hunger, R. E. 2010. *Skin cancers in renal transplant recipients: A description of the renal transplant cohort in Bern.* Swiss Medical Weekly 140 (13-14), S. 1–8.
62. 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. und Barton, J. K. 2007. *Using optical coherence tomography to evaluate skin sun damage and precancer.* Lasers in Surgery and Medicine 39 (9), S. 687–695.
63. Kornek T. 2012. *Häufigkeitsverteilung der Aktinischen Keratose im Blick.* Der Deutsche Dermatologe 60 (12), S. 817.
64. Kornek T., Schäfer I., Heyer K. und Augustin, M. 2012a. *Auswirkungen des gesetzlichen Hautkrebsscreenings auf die Strukturen und Prozesse der dermatologischen Praxen.* Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 10 (9), S. 697.
65. Kornek T., Schäfer I., Heyer K., Reusch M. und Augustin, M. 2012b. *Versorgungsmerkmale aktinischer Keratosen in dermatologischen Praxen.* Journal der

- Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 10 (9), S. 697.
66. Krawtchenko N., Röwert-Huber J. und Ulrich, M. 2007. *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.* British Journal of Dermatology 157 (Suppl 2), S. 34–40.
67. Kresken J. 2016. *Leitlinie mit Vorsicht zu genießen: Kommentar zur ILDS-/EDF-Leitlinie zur Behandlung aktinischer Keratosen.* Verfügbar unter: <http://www.dermforum.com/aktuell/titelthema-0708-2016/>, abgerufen am: 12.02.2018.
68. Krutmann J., Berking C., Berneburg M., Diepgen T. L., Dirschka T. und Szeimies, M. 2015. *New Strategies in the Prevention of Actinic Keratosis: A Critical Review.* Skin Pharmacol Physiol 28 (6), S. 281–289.
69. KV Nordrhein 2017. *Die 100 häufigsten ICD-10-Schlüssel und Kurztexte (nach Fachgruppen): Daten von 2006 bis 2017 QT4.* Verfügbar unter: <https://www.kvno.de/downloads/verordnungen/>, abgerufen am: 18.06.2018.
70. KV Nordrhein 2018. *Homepage der KV Nordrhein.* Verfügbar unter: <http://www.kvno.de/40ueberUns/50hauptstelle/sicherst/index.html>, abgerufen am: 23.02.2018.
71. Laufs U., Böhm M., Kroemer H. K., Schüssel K., Griese N. und Schulz, M. 2011a. *Strategies to improve drug adherence: Strategien zur Verbesserung der Einnahmetreue von Medikamenten.* Deutsche Medizinische Wochenschrift 136 (31-32), S. 1616–1621.
72. Laufs U., Rettig-Ewen V. und Bohm, M. 2011b. *Strategies to improve drug adherence.* European Heart Journal 32 (3), S. 264–268.
73. Lebwohl M. G., Dinehart S., Whiting D., Lee P. K., Tawfik N., Jorizzo J., Lee J. H. und Fox, T. L. 2004. *Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials.* Journal of the American Academy of Dermatology 50 (5), S. 714–721.
74. Lee I. A. und Maibach, H. I. 2006. *Pharmionics in dermatology: a review of topical medication adherence.* The American Journal of Clinical Dermatology 7 (4), S. 231–236.
75. Lee K. und Weinstock, M. A. 2011. *Prospective quality of life impact of actinic keratoses: observations from the veterans affairs topical tretinoin chemoprevention trial.* Acta Dermato-Venereologica 91 (1), S. 101–102.
76. Lehmann P. 2007. *[Side effects of topical photodynamic therapy].* Der Hautarzt 58 (7), S. 597–603.
77. LEO Pharma 2009. *PEP005-015 Studienbericht,*
78. LEO Pharma 2010a. *PEP005-014 Studienbericht,*
79. LEO Pharma 2010b. *PEP005-016 Studienbericht,*
80. LEO Pharma 2010c. *PEP005-025 Studienbericht,*
81. 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.
82. 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.
83. Lichte V., Dennenmoser B., Dietz K., Hafner H. M., Schlagenhauff B., Garbe C., Fischer J. und Moehrle, M. 2010. *Professional risk for skin cancer development in male mountain*

- guides--a cross-sectional study*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 24 (7), S. 797–804.
84. MacKie R. M. 2004. *Awareness, knowledge and attitudes to basal cell carcinoma and actinic keratoses among the general public within Europe*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 18 (5), S. 552–555.
85. Marks R. 1997. *Epidemiology of non-melanoma skin cancer and solar keratoses in Australia: a tale of self-immolation in Elysian fields*. Australasian Journal of Dermatology 38 (Suppl 1), S. S26-S29.
86. Marks R., Foley P., Goodman G., Hage B. H. und Selwood, T. S. 1986. *Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management*. British Journal of Dermatology 115 (6), S. 649–655.
87. MEDA Pharma 2016a. *Fachinformation Aldara® 5 % Creme (Stand: Dezember 2016)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003976>, abgerufen am: 25.06.2018.
88. 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.
89. 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.
90. Miyachi Y., Hayashi N., Furukawa F., Akamatsu H., Matsunaga K., Watanabe S. und Kawashima, M. 2011. *Acne management in Japan: study of patient adherence*. Dermatology 223 (2), S. 174–181.
91. Mogensen M. und Jemec, G. B. 2007. *Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies*. American Society for Dermatologic Surgery 33 (10), S. 1158–1174.
92. Morton C. A., Szeimies R. M., Sidoroff A. und Braathen, L. R. 2012. *European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 27 (5), S. 536–544.
93. Naldi L., Chatenoud L., Piccitto R., Colombo P., Placchesi E. B. und La, Vecchia C. 2006. *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*. Archives of Dermatology 142 (6), S. 722–726.
94. Neidecker M. V., Davis-Ajami M. L., Balkrishnan R. und Feldman, S. R. 2009. *Pharmacoeconomic considerations in treating actinic keratosis*. Pharmacoeconomics 27 (6), S. 451–464.
95. 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.
96. Penning-van Beest F. J., Goettsch W. G., Erkens J. A. und Herings, R. M. 2006. *Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis*. Clinical Therapeutics 28 (2), S. 236–242.

97. Peris K., Micantonio T., Piccolo D. und Fargnoli, M. C. 2007. *Dermoscopic features of actinic keratosis*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 5 (11), S. 970–976.
98. Persaud A. N., Shamelova E., Sherer D., Lou W., Singer G., Cervera C., Lamba S. und Lebwohl, M. G. 2002. *Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis*. Journal of the American Academy of Dermatology 47 (4), S. 553–556.
99. Pflugfelder A., Welter A. K., Leiter U., Weide B., Held L., Eigentler T. K., Dirschka T., Stockfleth E., Nashan D. und Garbe, C. 2012. *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*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 26 (1), S. 48–53.
100. Philipp-Dormston W. G., Müller K, Novak B, Strömer K, Termeer C, Hammann U, Glutsch JW, Krähn-Senftleben G, Lübbert H, Koller M, Szeimies RM und NMSC-QoL Study Group 2018. *Patient-reported health outcomes in patients with non-melanoma skin cancer and actinic keratosis: results from a large-scale observational study analysing effects of diagnoses and disease progression*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 32 (7), S. 1–9.
101. 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.
102. Quaedvlieg P. J., Tirsi E., Thissen M. R. und Krekels, G. A. 2006. *Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones?* The European Journal of Dermatology 16 (4), S. 335–339.
103. Quatresooz P., Pierard-Franchimont C., Paquet P., Hubert P., Delvenne P. und Pierard, G. E. 2008. *Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues*. The European Journal of Dermatology 18 (1), S. 6–10.
104. Robert Koch Institut (RKI) 2018a. *Internetseite des Robert Koch Instituts - Übersicht über Themenhefte*. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/The_menhefte/Alle_Themenhefte/Themen_alle_node.html, abgerufen am: 18.02.2018.
105. Robert Koch Institut (RKI) 2018b. *Krebsregister*. Verfügbar unter: <http://www.krebsdaten.de>, abgerufen am: 26.02.2018.
106. 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.
107. Rossi R., Calzavara-Pinton P. G., Giannetti A., Peserico A., Santucci M., Vena G. A. und Lotti, T. 2009. *Italian guidelines and therapeutic algorithm for actinic keratoses*. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia 144 (6), S. 713–723.
108. Rossi R., Mori M. und Lotti, T. 2007. *Actinic keratosis*. International journal of dermatology 46 (9), S. 895–904.
109. Rossini M., Bianchi G., Di M. O., Giannini S., Minisola S., Sinigaglia L. und Adami, S. 2006. *Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice*. Osteoporosis International 17 (6), S. 914–921.

110. Röwert-Huber J., Patel M. J., Forschner T., Ulrich C., Eberle J., Kerl H., Sterry W. und Stockfleth, E. 2007. *Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification*. British Journal of Dermatology 156 (Suppl 3), S. 8–12.
111. Salasche S. J., Levine N. und Morrison, L. 2002. *Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial*. Journal of the American Academy of Dermatology 47 (4), S. 571–577.
112. Schäfer I., Augustin M., Reusch M., Spehr C. und Kornek, T. 2012. *Prevalence and Risk Factors of Actinic Keratosis in Germany - Analysis of Multisource Data*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 28 (3), S. 309–313.
113. Schäfer T., Merkl J., Klemm E., Wichmann H. E. und Ring, J. 2006. *The epidemiology of nevi and signs of skin aging in the adult general population: Results of the KORA-survey 2000*. Journal of Investigative Dermatology 126 (7), S. 1490–1496.
114. Schröder M. und Telschow C. 2017. *Arzneiverordnungsreport 2017: Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht*. Springer Verlag, Deutschland.
115. Schwartz R. A., Bridges T. M., Butani A. K. und Ehrlich, A. 2008. *Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 22 (5), S. 606–615.
116. Shergill B., Zokaie S. und Carr, A. J. 2014. *Non-adherence to topical treatments for actinic keratosis*. Patient Preference Adherence n.a. (8), S. 35–41.
117. Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG) 2015. *Geschäftsergebnisse 2015*. Verfügbar unter: http://www.svlfg.de/11-wir/wir062_daten_zahlen/wir0205/wir0205_01/wir0205_01_01/UG1L2015_pdf.pdf, abgerufen am: 19.06.2018.
118. Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG) 2016. *Geschäftsergebnisse 2016*. Verfügbar unter: http://www.svlfg.de/11-wir/wir062_daten_zahlen/wir0205/wir0205_01/wir0205_01_01/UG1L2016_pdf.pdf, abgerufen am: 19.06.2018.
119. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015. *Altersstruktur der Bevölkerung im Jahr 2015*. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/laenderpyramiden/>, abgerufen am: 14.03.2018.
120. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017. *Ausführliche Ergebnisse der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 26.03.2018.
121. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2018a. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 - Jahr 2016*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html, abgerufen am: 26.03.2018.
122. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2018b. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag zum Quartalsende, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=26C4B2232102E806C6E42D212709C917.0>

mcat_GO_1_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1533239068334&step=3, abgerufen am: 02.08.2017.

123. Stockfleth E. 2017. *The importance of treating the field in actinic keratosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 31 (Suppl. 2), S. 8–11.
124. Stockfleth E., Ferrandiz C., Grob J. J., Leigh I., Pehamberger H. und Kerl, H. 2008. *Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus*. The European Journal of Dermatology 18 (6), S. 651–659.
125. Stockfleth E. und Kerl, H. 2006. *Guidelines for the management of actinic keratoses*. The European Journal of Dermatology 16 (6), S. 599–606.
126. Stockfleth E., Kerl H., Zwingers T. und Willers, C. 2011. *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*. British Journal of Dermatology 165 (5), S. 1101–1108.
127. Stockfleth E., Meyer T., Benninghoff B., Salasche S. J., Papadopoulos L., Ulrich C. und Christophers, E. 2002. *A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses*. Archives of Dermatology 138 (11), S. 1498–1502.
128. 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.
129. Stockfleth E., Ulrich C., Lange-Asschenfeldt B., Kremer H. J., Drecol U., Maus J. und Röwert-Huber, J. 2009. *Treatment of multiple, multiform actinic keratoses on the head with imiquimod 5% cream*. The European Journal of Dermatology 19 (4), S. 355–359.
130. Szeimies R. M., Gerritsen M. J., Gupta G., Ortonne J. P., Serresi S., Bichel J., Lee J. H., Fox T. L. und Alomar, A. 2004. *Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology*. Journal of the American Academy of Dermatology 51 (4), S. 547–555.
131. Tan X., Feldman S. R., Chang J. und Balkrishnan, R. 2012. *Topical drug delivery systems in dermatology: a review of patient adherence issues*. Expert Opinion on Drug Delivery 9 (10), S. 1263–1271.
132. Tennvall G. R., Norlin J. M., Malmberg I., Erlendsson A. M. und Haedersdal, M. 2015. *Health related quality of life in patients with actinic keratosis--an observational study of patients treated in dermatology specialist care in Denmark*. Health and Quality of Life Outcomes 13 (111), S. 1–9.
133. Traianou A., Ulrich M., Apalla Z., Vries E. de, Bakirtzi K., Kalabalikis D., Ferrandiz L., Ruiz-de-Casas A., Moreno-Ramirez D., Sotiriadis D., Ioannides D., Aquilina S., Apap C., Micalef R., Scerri L., Pitkänen S., Saksela O., Altsitsiadis E., Hinrichs B., Magnoni C., Fiorentini C., Majewski S., Ranki A., Proby C. M., Stockfleth E. und Trakatelli, M. 2012. *Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study*. British Journal of Dermatology 167 (Suppl 2), S. 36–42.

134. Ulrich M., Maltusch A., Röwert-Huber J., Gonzales S., Sterry W., Stockfleth E. und Astner, S. 2007. *Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation*. *British Journal of Dermatology* 156 (Suppl 3), S. 13–17.
135. 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. und Bais, A. F. 2012. *Skin Cancer Risks Avoided by the Montreal Protocol-Worldwide Modeling Integrating Coupled Climate-Chemistry Models with a Risk Model for UV*. *Photochemistry and Photobiology* 89 (1), S. 234–246.
136. Weinstock M. A., Lee K. C., Chren M. M. und Marcolivio, K. 2009. *Quality of life in the actinic neoplasia syndrome: The VA Topical Tretinoin Chemoprevention (VATTC) Trial*. *Journal of the American Academy of Dermatology* 61 (2), S. 207–215.
137. 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., Röwert-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.
138. Wheeland R. G. 2005. *The pitfalls of treating all actinic keratoses as squamous cell carcinomas*. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 24 (3), S. 152–154.
139. Wick J. Y. 2011. *Adherence Issues in Elderly Patients*. Verfügbar unter: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/January2011/RxFocus-0111>, abgerufen am: 27.10.2016.
140. Williams H., Svensson A., Diepgen T., Naldi L., Coenraads, P. J. und Elsner P. 2006. *Epidemiology of skin diseases in Europe*. *The European Journal of Dermatology* 16 (2), S. 212–218.
141. Winnick S., Lucas D. O., Hartman A. L. und Toll, D. 2005. *How do you improve compliance?* *American Academy of Pediatrics* 115 (6), S. e718-e724.
142. 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.
143. Yantsos V. A., Conrad N., Zabawski E. und Cockerell, C. J. 1999. *Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses*. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 18 (1), S. 3–14.
144. Yentzer B. A., Ade R. A., Fountain J. M., Clark A. R., Taylor S. L., Fleischer A. B., Jr und Feldman, S. R. 2010. *Simplifying regimens promotes greater adherence and outcomes with topical acne medications: a randomized controlled trial*. *Cutis* 86 (2), S. 103–108.
145. Yentzer B. A., Hick J., Williams L., Inabinet R., Wilson R., Camacho F. T., Russell G. B. und Feldman, S. R. 2009. *Adherence to a topical regimen of 5-fluorouracil, 0.5%, cream for the treatment of actinic keratoses*. *Archives of Dermatology* 145 (2), S. 203–205.
146. Zalaudek I., Kreuzsch J., Giacomel J., Ferrara G., Catricala C. und Argenziano, G. 2010. *How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen*

with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. Journal of the American Academy of Dermatology 63 (3), S. 377–386.

147. Zouboulis C. C. und Röhrs, H. 2005. *Kryochirurgische Behandlung aktinischer Keratosen mit evidenzbasierter Übersicht. Der Hautarzt* 56 (4), S. 353–358.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Be- handlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g bzw. 500 Mikrogramm / g	Erwachsene Patien- ten mit nicht-hyper- keratotischen, nicht- hypertrophen Akti- nischen Keratosen.	kontinuierlich 1x täglich jeweils eine Einzeldosis- Tube je Behand- lungsfeld	1	3 bzw. 2
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Erwachsene Patien- ten mit nicht-hyper- keratotischen, nicht- hypertrophen Akti- nischen Keratosen	kontinuierlich 2x täglich jeweils 0,5 g Gel je Behandlungsfeld	1	60 – 90
5-Fluorouracil Creme (5 %)	Erwachsene Patien- ten mit nicht-hyper- keratotischen, nicht- hypertrophen Akti- nischen Keratosen	kontinuierlich 2x täglich in so ausreichendem Maß auftragen, dass die betrof- fenen Läsionen abgedeckt sind.	1	14 – 28
Kryotherapie	Erwachsene Patien- ten mit nicht-hyper- keratotischen, nicht- hypertrophen Akti- nischen Keratosen.	patientenindividuell unterschiedlich		
Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g bzw. 500 Mikrogramm / g	Erwachsene Patien- ten mit nicht-hyper- keratotischen, nicht- hypertrophen Akti- nischen Keratosen.	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil Creme (5 %) oder Kryotherapie festgelegt (siehe Abschnitt 3.1.1). Die oben aufgeführten Informationen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Almirall Hermal 2018; Dermapharm 2016; LEO Pharma 2017a, 2017b; MEDA Pharma 2016).

Analog zum G-BA Beschluss zur Ersteinreichung (G-BA 2013) wird davon ausgegangen, dass bei allen Therapieoptionen nur eine Behandlung pro Jahr durchgeführt wird. Für Ingenolmebutat Gel liegt laut Fachinformation die Behandlungsdauer pro Behandlung für AK im Gesicht und auf der Kopfhaut bei drei Tagen (LEO Pharma 2017a) und für AK an Stamm und Extremitäten bei zwei Tagen (LEO Pharma 2017b). Die Behandlungsdauer pro Behandlung für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ist laut Fachinformation 60 – 90 Tage, wobei nach Fachinformation die beste Wirksamkeit am oberen Ende dieser Dauer liegt (Almirall Hermal 2018; Dermapharm 2016). Die Behandlungsdauer für 5-Fluorouracil Creme (5 %) ist laut Fachinformation 14 – 28 Tage, wobei nach Fachinformation die Wirksamkeit unter Umständen erst nach 1 bis 2 Monaten sichtbar werden kann (MEDA Pharma 2016).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g bzw. 500 Mikrogramm / g	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkerato- tischen, nicht- hypertrophen Akti- nischen Keratosen.	kontinuierlich 1x täglich jeweils eine Einzeldosis-Tube je Behandlungsfeld	3 bzw. 2
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkerato- tischen, nicht-hypertro- phen Aktinischen Keratosen.	kontinuierlich 2x täglich jeweils 0,5 g Gel je Behandlungsfeld	60 – 90
5-Fluorouracil Creme (5 %)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkerato- tischen, nicht-hypertro- phen Aktinischen Keratosen.	kontinuierlich 2x täglich in so ausrei- chendem Maß auftra- gen, dass die betref- fenen Läsionen abge- deckt sind.	14 – 28
Kryotherapie	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkerato- tischen, nicht-hypertro- phen Aktinischen Kera-	patientenindividuell unterschiedlich	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	tosen.		
Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen			
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g bzw. 500 Mikrogramm / g	Erwachsene Patienten mit nicht-hyper- keratotischen, nicht- hypertrophen Akti- nischen Keratosen.	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.	
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g bzw. 500 Mikrogramm / g	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	3 bzw. 2	0,47 g (1 Einzeldosistube)	3 bzw. 2 Einzeldosistuben

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	60 – 90	0,5 g	60 g – 90 g Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)
5-Fluorouracil Creme (5 %)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	14 – 28	Keine Angabe	1 – 2 Tuben (á 20 g)
Kryotherapie	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	patientenindividuell unterschiedlich		
Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g bzw. 500 Mikrogramm / g	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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).

Die Angaben beziehen sich auf ein Behandlungsareal von 25 cm².

Für Ingenolmebutat Gel wurde als DDD eine Dosiereinheit (also eine Einzeldosis) festgelegt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2017). Für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) und topische Formen von 5-Fluorouracil wurden keine definierten Tagesdosen (DDD) festgelegt (Deutsches Institut für Medizinische

Dokumentation und Information 2017). 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 2017a, 2017b)

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 2017a). Der Wirkstoffgehalt einer Einzeldosis-Tube beträgt 70 µg Ingenolmebutat in 0,47 g Gel. Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Behandlung von AK im Gesicht oder auf der Kopfhaut wird anhand der Angaben der Fachinformation berechnet:

1 Einzeldosistube * 3 Tage * 1 Behandlung = 3 Einzeldosistuben

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 2017b). Der Wirkstoffgehalt einer Einzeldosis-Tube beträgt 235 µg Ingenolmebutat in 0,47 g Gel. Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Behandlung von AK an Stamm und Extremitäten wird anhand der Angaben der Fachinformation berechnet:

1 Einzeldosistube * 2 Tage * 1 Behandlung = 2 Einzeldosistuben

Jahresdurchschnittsverbrauch Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)

,

Jahresdurchschnittsverbrauch 5-Fluorouracil Creme (5%)

Gemäß Fachinformation soll 5-Fluorouracil Creme (5%) zweimal täglich so ausreichend aufgetragen werden, dass die betroffenen Läsionen bedeckt sind (MEDA Pharma 2016). Die maximal zu behandelnde Hautfläche entspricht einem Areal von 500 cm² (23 cm x 23 cm) (MEDA Pharma 2016). Die Behandlungsdauer beträgt laut Fachinformation 14 bis 28 Tage, wobei eine vollständige Abheilung der Läsionen unter Umständen erst nach 1 bis 2 Monaten sichtbar werden kann (MEDA Pharma 2016). Entsprechend dem Beschluss im ersten Nutzenbewertungsverfahren (G-BA 2013) wird davon ausgegangen, dass für die Behandlungsdauer von 14 – 28 Tagen 1 – 2 Tuben 5-Fluorouracil á 20 g notwendig sind.

Jahresdurchschnittsverbrauch Kryotherapie

Die Verwendung der Kryotherapie erfolgt patientenindividuell unterschiedlich.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 SGB V 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 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge- schriebener Rabatte in Euro
Ingenolmebutat (PICATO®, LEO Pharma), PZN 00678340	96,33 €(150 µg/g Gel, 3 x 0,47 g)	94,56 €
Ingenolmebutat (PICATO®, LEO Pharma), PZN 00678357	96,33 €(500 µg/g Gel, 2 x 0,47 g)	94,56 €
Diclofenac-Hyaluronsäure (SOLACUTAN®, Derma- pharm), PZN 12395570	61,86 €(30 mg/g Gel, 50 g)	57,68 €
Diclofenac-Hyaluronsäure (SOLACUTAN®, Derma- pharm), PZN 12395587	104,40 €(30 mg/g Gel, 90 g)	98,20 €
Diclofenac-Hyaluronsäure (SOLARAZE®, Almirall Hermal), PZN 02296944	72,80 €(30 mg/g Gel, 50 g)	61,19 €
Diclofenac-Hyaluronsäure (SOLARAZE®, Almirall Hermal), PZN 02251775	118,45 €(30 mg/g Gel, 90 g)	101,99 €
Fluorouracil (EFUDIX®, Meda Pharma), PZN 00980180	56,03 €(5% Creme, 20 g)	51,77 €
Kryotherapie (KBV 2018)	Patientenindividuell unterschiedlich (Die Kryotherapie ist mit der Versicherten-/ Grund- pauschale abgegolten. Im Falle eines klein- chirurgischen Eingriffes wird zu identischen Kosten von 6,07€nach EBM 02300 oder 10340 abgerechnet.)	patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
Stand Lauer-Taxe: 01.07.2018 Quelle: (KBV 2018; Lauer-Fischer 2018b, 2018d, 2018c, 2018a)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu Patienten und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 01.07.2018 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO® InfoSystem (Lauer-Fischer 2018a, 2018b, 2018d, 2018c) der ausgewählten Packungen. Nicht im Handel befindliche Produkte sowie Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Für nicht-medikamentöse Behandlungen wurde der aktuelle einheitliche Bewertungsmaßstab herangezogen (KBV 2018).

Zur Ermittlung der Kosten der Arzneimittel wurden folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Alle Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen. In die in der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für die Berechnung herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Rabatte nach § 130b SGB V bereits eingerechnet.

Kostenberechnung Ingenolmebutat Gel

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe für die Packungen mit 150 µg bzw. 500 µg Gel Picato® von 96,33 € herangezogen (Lauer-Fischer 2018b), woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte (Apothekenabschlag: 1,77 €, Herstellerrabatt abgelöst) Kosten von 94,56 € pro Packung ergeben.

Kostenberechnung Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurden alle verfügbaren Handelsformen (Lauer-Fischer 2018d, 2018c) auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten aufgeführt und berechnet (siehe Tabelle 3-6).

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für die 90 g Packungen Solaraze® (Apothekenabschlag: 1,77 €, Herstellerrabatt: 14,69 €) und Solacutan® (Apothekenabschlag: 1,77 €, Herstellerrabatt: 4,43 €) aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 101,99 € bzw. 98,20 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für die 50 g Packungen Solaraze® (Apothekenabschlag: 1,77 €, Herstellerrabatt: 9,84 €) und Solacutan® (Apothekenabschlag: 1,77 €, Herstellerrabatt: 2,41 €) aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 61,19 € bzw. 57,68 €.

Da für eine Behandlung eines Behandlungsfeldes gemäß Fachinformation zwischen 60 g und 90 g benötigt werden (siehe Abschnitt 3.3.2), werden dafür entweder zwei 50 g Packungen (GKV-Kosten: Solaraze® = 2*61,19 € = 122,38 €, Solacutan® = 2*57,68 € = 115,36 €) oder eine 90 g Packung benötigt. Die Berechnung der Kosten für die GKV wird im Weiteren anhand der günstigeren Behandlungsoption (90 g Packung) für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) durchgeführt.

Kostenberechnung 5-Fluorouracil Creme (5%)

Der Apothekenabgabepreis für das Präparat: Efudix® wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand Lauer-Taxe: 01.07.2018). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich für eine Packung Efudix® 20 g Creme (Apothekenabschlag: 1,77 €, Herstellerrabatt: 2,49 €) aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 51,77 €. Für die Behandlung eines Behandlungsfeldes werden 1 – 2 Tuben á 20 g benötigt, so dass sich für die GKV Kosten von 51,77 € – 103,54 € ergeben.

Kostenberechnung Kryotherapie

Generell ist die Kryotherapie mit der Versicherten-/Grundpauschale abgegolten (G-BA 2013). Falls ein kleinchirurgischer Eingriff stattfindet, werden identische Kosten von 6,07 € nach dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) 02300 (Allgemeinarzt) oder 10340 (Dermatologe) abgerechnet (KBV 2018). Bei der Kryotherapie handelt es sich um eine Methode zur Behandlung von einzelnen Läsionen und die Anzahl/Dauer der jeweiligen Behandlungen wird individuell zwischen Arzt und Patient abgestimmt. Dementsprechend ist der zu erstattende Kostenbetrag patientenindividuell und schwer quantifizierbar.

3.3.4 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 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g bzw. 500 Mikrogramm / g	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratosen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	–	–
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratosen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	–	–
5-Fluorouracil Creme (5 %)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratosen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	–	–
Kryotherapie	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratosen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	–	–
Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratosen	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem		

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
bzw. 500 Mikro-gramm / g	tischen, nicht-hyper-trophen Aktinischen Keratosen.	Zusatznutzen.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 %) und 5-Fluorouracil Creme (5%) auf Vorgaben und Empfehlungen des jeweiligen Herstellers hin untersucht (LEO Pharma 2017a, 2017b; Almirall Hermal 2018; MEDA Pharma 2016; Dermapharm 2016). 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 %), 5-Fluorouracil Creme (5%) und 5-Fluorouracil / Salicylsäure 5 mg/g / 100 mg/g Lösung sind in der Fach- und Gebrauchsinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben, die regelhaft zu erbringen sind (Almirall Hermal 2018; Dermapharm 2016; LEO Pharma 2017a, 2017b; MEDA Pharma 2016).

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 %) und 5-Fluorouracil Creme (5%) 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 et al. 2012a; Kornek et al. 2012b) . 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 %) oder 5-Fluorouracil Creme (5%) ausgelöst wird. Die Kryotherapie ist mit der Grundpauschale für Hautärzte bzw. alternativ der Versichertenpauschale für Hausärzte abgegolten, solange kein

kleinchirurgischer Eingriff stattfindet. Im Falle eines kleinchirurgischen Eingriffes wird patientenindividuell nach EBM 02300 oder 10340 abgerechnet (KBV 2018).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie oben begründet, sind den Fach- und Gebrauchsinformationen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen (Almirall Hermal 2018; Dermapharm 2016; LEO Pharma 2017a, 2017b; MEDA Pharma 2016). 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 3-9 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (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 3-9: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g bzw. 500 Mikrogramm / g	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	–	–
5-Fluorouracil Creme (5 %)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	–	–
Kryotherapie	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	–	–
Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen				
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g bzw. 500 Mikrogramm / g	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 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 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g bzw. 500 Mikrogramm / g	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	94,56	untere Grenze 134.627.625,12 obere Grenze 350.031.806,40
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	98,20 ^b	untere Grenze: 139.809.991,40 obere Grenze: 363.505.958,00
5-Fluorouracil Creme (5 %)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	51,77 – 103,54	untere Grenze: 73.706.346,40 obere Grenze: 383.272.982,60
Kryotherapie	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen			
Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm / g bzw. 500 Mikrogramm / g	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen.	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 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
b: Der dargestellte Preis bezieht sich exklusiv auf das günstige Generikum Solacutan® und entspricht nicht der Versorgungsrealität (siehe Abschnitt 3.3.6)			

3.3.6 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 sollen bei

dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Laut Fachinformation ist Ingenolmebutat Gel kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Medikaments (LEO Pharma 2017a, 2017b). Jedoch liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor, sodass eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation nicht vorgenommen werden kann. Weiterhin wird auf Grund der nicht systemischen Absorption von Ingenolmebutat Gel kein Risiko bei immunsupprimierte Patienten, Schwangerschaft und in der Stillzeit gesehen, jedoch sollte vorsichtshalber während der Schwangerschaft auf die Anwendung verzichtet werden (LEO Pharma 2017a, 2017b).

Für die Zukunft werden ansteigende Inzidenzen und Prävalenzen (beschrieben in Abschnitt 3.2.3) angenommen. Da verschiedene etablierte Therapiealternativen einschließlich des seit 5 Jahren auf dem Markt befindlichen Ingenolmebutat Gels verfügbar sind, werden durch das erneute Nutzenbewertungsverfahren keine großen Änderungen der Versorgungsanteile erwartet.

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.

Die in Tabelle 3-10 angegebenen Jahrestherapiekosten stellen eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten der jeweiligen Medikamente da. Die Berechnungsannahme, dass alle Patienten innerhalb der Population mit dem jeweilig beobachteten Medikament behandelt werden würden, entspricht nicht der Versorgungsrealität in der die Marktanteile auf verschiedene Medikamente aufgeteilt sind. Dadurch dürften sich die realen Jahrestherapiekosten, in Abhängigkeit von den realen Marktanteilen, teils deutlich unterhalb der unteren Grenze der angegebenen GKV-Population einordnen. Bei ungefähr geschätzten 45.000 verkauften Packungen Picato® im Jahr 2017 entspräche dies, bezogen auf die untere/obere Grenze der GKV-Population (siehe Tabelle 3-1), einer realen Marktdurchdringung von 3,1/1,2 %. Weiterhin wurde in Tabelle 3-10 für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von 3 % Diclofenac-Hyaluronsäure Gel der Preis des günstigeren Generikums Solacutan® (Preis: 98,20 €) verwendet, während das marginal teurere Solaraze® (Preis: 101,99 €) trotz eines höheren Marktanteiles unberücksichtigt bleibt. Dies verdeutlicht die Diskrepanz zwischen berechneten Jahrestherapiekosten und realen Versorgungsanteilen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern

erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen sowie der aktuellen S1-Leitlinie aus dem Jahr 2011 zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X der Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG 2011). Die Kosten der medikamentösen Therapieoptionen basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem) mit Stand 01.07.2018 zu Preisen, Rabatten sowie verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen. Die Angaben zu DDD-Festlegungen wurden dem amtlichen ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr 2018 entnommen (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2017), der Jahresverbrauch an DDD wurde auf Basis der praktisch einsetzbaren Darreichungsformen ermittelt. Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung einbezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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 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.
2. 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.
3. 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, abgerufen am: 22.01.2018.
4. 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/klasi/downloadcenter/atcddd/version2018/atc-ddd-amtlich-2018.pdf>, abgerufen am: 06.07.2018.
 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ingenolmebutat*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1764/2013-07-04_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_BAnz.pdf, abgerufen am: 13.02.2018.
 6. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2018. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2018*. Verfügbar unter: www.kbv.de, abgerufen am: 06.07.2018.
 7. Kornek T., Schäfer I., Heyer K. und Augustin, M. 2012a. *Auswirkungen des gesetzlichen Hautkrebscreenings auf die Strukturen und Prozesse der dermatologischen Praxen*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 10 (9), S. 697.
 8. Kornek T., Schäfer I., Heyer K., Reusch M. und Augustin, M. 2012b. *Versorgungsmerkmale aktinischer Keratosen in dermatologischen Praxen*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 10 (9), S. 697.
 9. Lauer-Fischer 2018a. *WEBAPO Lauer-Taxe (Preis- und Produktstand: 01.07.2018): Efudix*. Verfügbar unter: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx>, abgerufen am: 06.07.2018.
 10. Lauer-Fischer 2018b. *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.
 11. Lauer-Fischer 2018c. *WEBAPO Lauer-Taxe (Preis- und Produktstand: 01.07.2018): Solacutan*. Verfügbar unter: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx>, abgerufen am: 06.07.2018.
 12. Lauer-Fischer 2018d. *WEBAPO Lauer-Taxe (Preis- und Produktstand: 01.07.2018): Solaraze*. Verfügbar unter: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx>, abgerufen am: 06.07.2018.
 13. 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.
 14. 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.
 15. MEDA Pharma 2016. *Fachinformation Efudix® 5 % Creme (5-Fluorouracil) (Stand: Februar 2016)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003786>, abgerufen am: 25.06.2018.

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 Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ingenolmebutat Gel wurden der Fachinformation für 150 Mikrogramm / g bzw. 500 Mikrogramm / g Picato[®] entnommen (LEO Pharma 2017a, 2017b). Im weiteren Verlauf wird, bis auf die im folgenden dargestellten Unterschiede zwischen den Fachinformationen im Abschnitt „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“, die Fachinformation für 150 Mikrogramm / g Picato[®] referenziert.

Unterschiede zwischen den Fachinformationen:

- Spezifisch für 150 Mikrogramm / g Picato[®] (LEO Pharma 2017a)

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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. [...]“

- Spezifisch für 500 Mikrogramm / g Picato[®] (LEO Pharma 2017b)

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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. [...]“

Im Weiteren wird nun die Fachinformation für 150 Mikrogramm / g Picato[®] referenziert (LEO Pharma 2017a).

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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.

Der optimale therapeutische Effekt kann etwa 8 Wochen nach der Behandlung beurteilt werden.

Eine Wiederholung der Behandlung mit Picato® kann durchgeführt werden, wenn ein unvollständiges Ansprechen bei einer Nachuntersuchung nach 8 Wochen festgestellt wird oder wenn abgeheilte Läsionen bei dieser Nachuntersuchung zu einem späteren Zeitpunkt wiederkehren.

Kinder und Jugendliche

Picato® hat bei Kindern und Jugendlichen keine relevante Indikation.

Ältere Patienten

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

Immunsupprimierte Patienten

Klinische Daten über die Behandlung immunsupprimierter Patienten sind nicht verfügbar, aber es werden keine systemischen Risiken erwartet, weil Ingenolmebutat nicht systemisch absorbiert wird.

Art der Anwendung

Der Inhalt einer Tube reicht für eine Behandlungsfläche von 25 cm² (z. B. 5 cm × 5 cm). Die Tube ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt und wird nach Anwendung entsorgt (siehe Abschnitt 6.6).

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.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Bei Behandlung im Nacken:

Wenn mehr als die halbe Behandlungsfläche im oberen Bereich des Nackens liegt, soll Picato® 150 Mikrogramm / g Gel in der Dosierstärke für Gesicht und Kopfhaut angewendet werden. Wenn mehr als die halbe Behandlungsfläche im unteren Bereich des Nackens liegt, soll Picato® 500 Mikrogramm / g Gel in der Dosierstärke für Stamm und Extremitäten angewendet werden.

Wenn ein Bereich im Gesicht oder an der Kopfhaut und ein weiterer Bereich am Stamm oder den Extremitäten gleichzeitig behandelt werden, sollen die Patienten angewiesen werden, die richtigen Dosierstärken zu verwenden. Es soll sorgfältig vermieden werden, dass das Picato[®] 500 Mikrogramm / g Gel im Gesicht oder an der Kopfhaut angewendet wird, da dies zu einer erhöhten Inzidenz von lokalen Hautreaktionen führen kann.

Die Patienten sollen angewiesen werden, unmittelbar nach dem Auftragen von Picato[®] ihre Hände mit Wasser und Seife zu waschen, ebenso zwischen dem Auftragen, wenn zwei verschiedene Bereiche verschiedene Dosierstärken erfordern. 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontakt mit den Augen

Der Kontakt mit den Augen kann eine Konjunktivitis und Hornhautverätzung hervorrufen. Die Patienten sollen nach dem Auftragen des Gels und nach jedem Kontakt mit der Behandlungsfläche sorgfältig die Hände waschen, um ein versehentliches Übertragen des Gels in die Augen zu vermeiden. Bei einem versehentlichen 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).

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, Schalen/Schuppung und Krustenbildung gerechnet werden (siehe Abschnitt 4.8). 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.

Sonnen-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.

Keratoakanthome

In einer klinischen Studie nach Erteilung der Zulassung wurde über das Auftreten von Keratoakanthomen innerhalb des Behandlungsareals Wochen bis Monate nach der Anwendung von Ingenolmebutat-Gel berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Angehörige der Gesundheitsberufe sollten die Patienten darauf hinweisen, auf das Auftreten von Hautveränderungen innerhalb des Behandlungsareals zu achten und bei solchen Veränderungen sofort ärztlichen Rat einzuholen.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Ingenolmebutat bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien zeigten geringe embryo-fetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). 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, dass der Körperkontakt ihres Neugeborenen/Kleinkinds mit der behandelten Fläche während 6 Stunden nach dem Auftragen von Picato[®] vermieden werden soll.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Ingenolmebutat durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Picato[®] hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind lokale Hautreaktionen, einschließlich Erythem, Schuppung, Krustenbildung, Schwellung, Bläschen-/Pustelbildung und Erosion/Ulzeration an der Anwendungsstelle von Ingenolmebutat-Gel; siehe Tabelle 1 für die MedDRA Bezeichnungen. Nach der Anwendung von Ingenolmebutat erfahren die meisten Patienten (> 95 %) eine oder mehrere lokale Hautreaktionen. Nach Behandlung von Gesicht und Kopfhaut wurde über Infektionen an der Anwendungsstelle berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 bezieht sich auf die Anwendung von Picato[®] 150 Mikrogramm / g oder 500 Mikrogramm / g bei 499 Patienten mit Aktinischen Keratosen im Rahmen von vier Vehikelkontrollierten Phase-III-Studien und Beobachtungen nach Markteinführung mit insgesamt 1.002 eingeschlossenen Patienten. Die Patienten erhielten eine Feldtherapie (Fläche von 25 cm²) mit Picato[®] in Konzentrationen von 150 Mikrogramm / g oder 500 Mikrogramm / g oder Vehikel einmal täglich an 3 respektive 2 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Tabelle listet die Nebenwirkungen nach dem MedDRA Organklassen-System und ihrer anatomischen Lokalisation auf. Die Häufigkeiten sind wie folgt klassifiziert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und unbekannt (kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigender Schwere angeordnet.

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach dem MedDRA Organklassen-System

System-Organ-Klasse	Häufigkeit	
	Gesicht und Kopfhaut	Stamm und Extremitäten
Infektionen und Infestationen		
Pusteln an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Infektion an der Anwendungsstelle	Häufig	

	Häufigkeit	
System-Organ-Klasse	Gesicht und Kopfhaut	Stamm und Extremitäten
Erkrankungen des Immunsystems		
Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem)	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerz	Häufig	
Erkrankungen der Augen*		
Augenlidödem	Häufig	
Periorbitalödem	Häufig	
Konjunktivitis, Hornhautverätzung**	Gelegentlich	Gelegentlich
Augenschmerz	Gelegentlich	
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Anwendungsstelle		
Erosion an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Bläschen an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Schwellung an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Exfoliation an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Schorf an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Erythem an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Schmerz an der Anwendungsstelle***	Sehr häufig	Häufig
Juckreiz an der Anwendungsstelle	Häufig	Häufig
Reizung an der Anwendungsstelle	Häufig	Häufig
Ausfluss an der Anwendungsstelle	Gelegentlich	
Paraesthesie an der Anwendungsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich
Ulkus an der Anwendungsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich
Pigmentierungsveränderung an der Anwendungsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich
Erwärmung an der Anwendungsstelle		Gelegentlich
Narbenbildung an der Anwendungsstelle	Selten	Selten
*: Schwellungen im Anwendungsbereich des Gesichtes oder der Kopfhaut können auf den Bereich der Augen übergehen		
**: Versehentlicher Augenkontakt: Nach Markteinführung gingen Berichte über Konjunktivitis und Hornhautverätzung in Verbindung mit versehentlichem Augenkontakt ein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 zur Vermeidung von Augenkontakt)		
***: Beinhaltet Brennen im Anwendungsbereich		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die lokalen Hautreaktionen (Häufigkeit > 1 %) traten bei „Gesicht/Kopfhaut“ bzw. „Stamm/Extremitäten“ in folgenden Häufigkeiten auf: Erythem an der Anwendungsstelle (94 % und 92 %), Exfoliation an der Anwendungsstelle (85 % und 90 %), Schorf an der

Anwendungsstelle (80 % und 74 %), Schwellung an der Anwendungsstelle (79 % und 64 %), Bläschen an der Anwendungsstelle (13 % und 20 %), Pusteln an der Anwendungsstelle (43 % und 23 %) und Erosion an der Anwendungsstelle (31 % und 25 %). Schwere lokale Hautreaktionen traten mit einer Inzidenz von insgesamt 29 % im Gesicht und an der Kopfhaut und mit einer Inzidenz von insgesamt 17 % an Stamm und Extremitäten auf. Im Einzelnen traten die schweren lokalen Hautreaktionen (Häufigkeit > 1 %) bei „Gesicht/Kopfhaut“ bzw. „Stamm/Extremitäten“ in folgenden Häufigkeiten auf: Erythem an der Anwendungsstelle (24 % und 15 %), Exfoliation an der Anwendungsstelle (9 % und 8 %), Schorf an der Anwendungsstelle (6 % und 4 %), Schwellung an der Anwendungsstelle (5 % und 3 %) und Pusteln an der Anwendungsstelle (5 % und 1 %).

Langzeit-Nachbeobachtung

Insgesamt 198 Patienten mit einer vollständigen Clearance am Tag 57 (184 mit Picato® behandelt und 14 mit Vehikel behandelt) wurden weitere 12 Monate beobachtet. In einer weiteren Studie wurden 329 Patienten, die initial mit Kryotherapie im Bereich Gesicht/Kopfhaut behandelt worden waren, drei Wochen später randomisiert, um auf der gleichen Fläche für 3 Tage Picato® 150 Mikrogramm / g (n = 158) oder Vehikel (n = 150) zu erhalten. 149 Patienten der Picato®-Gruppe und 140 der Vehikel-Gruppe wurden insgesamt 12 Monate lang nachbeobachtet. In einer späteren Studie wurden 450 Patienten initial mit Picato® 150 Mikrogramm / g behandelt. 134 dieser Patienten wurden randomisiert einem weiteren Behandlungszyklus mit Picato® 150 Mikrogramm / g unterzogen. Die Patienten wurden für 12 Monate ab der ersten Behandlung beobachtet. Die Resultate dieser Studien veränderten das Sicherheitsprofil von Picato® nicht (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.“

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der folgenden Abschnitt wurde aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ingenolmebutat Gel, Anhang II, Punkt B: Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch und Punkt C: Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen entnommen (EMA 2017):

„B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.“

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

Nicht zutreffend. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 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 den 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 (EMA 2012).

-----Beginn des Zitates aus dem EPAR-----

Tabelle 55. Zusammenfassung des Risiko-Managementplans

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (Routine- und darüber hinausgehende Maßnahmen)
Wichtige identifizierte Risiken	
Lokale Hautreaktionen	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Das Label enthält eine Warnung bezüglich Auftreten und klinischem Erscheinungsbild lokaler Hautreaktionen.</p> <p>EU SmPC Abschnitt 4.4: Mit lokalen Hautreaktionen wie Erythem, Schälen/Schuppung und Krustenbildung muss nach topischer Anwendung von Picato® gerechnet werden (siehe Abschnitt 4.8). 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>EU PIL Abschnitt 2: Nach Behandlung mit diesem Medikament sind lokale Hautreaktionen zu erwarten (siehe Abschnitt 4). Bei Verschlechterung der lokalen Hautreaktionen ist der Arzt zu kontaktieren. Weiterhin sind zur Risikoreduktion Anweisungen zur sachgemäßen Verwendung ausgewiesen.</p> <p>EU SmPC Abschnitt 4.4: 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>EU PIL Abschnitt 2: Stelle sicher das sich deine Haut von vorhergehenden Behandlungen mit anderen Arzneimitteln oder chirurgischen Eingriffen erholt hat, bevor dieses Medikament verwendet wird. Verwende Picato nicht auf geschädigter Haut oder offenen Wunden. Lokale Hautreaktionen sind in der Tabelle mit Nebenwirkungen in der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>EU SmPC Abschnitt 4.8:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erosion an der Anwendungsstelle - Bläschen an der Anwendungsstelle - Schwellung an der Anwendungsstelle - Exfoliation an der Anwendungsstelle

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (Routine- und darüber hinausgehende Maßnahmen)
	<ul style="list-style-type: none"> - Schorf an der Anwendungsstelle - Erythem an der Anwendungsstelle - Pusteln an der Anwendungsstelle EU PIL Abschnitt 4: <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)
Erkrankungen an den Augen	Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen Der EU SmPC enthält detaillierte Anweisungen zur fachgerechten Anwendung des Produktes zur Risikominimierung. EU SmPC Abschnitt 4.4: 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 (siehe Abschnitt 4.8). EU PIL Abschnitt 2: 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. Lokale Hautreaktionen sind in der Tabelle mit Nebenwirkungen in der Fachinformation aufgeführt. EU SmPC Abschnitt 4.8: <ul style="list-style-type: none"> - Augenlidödem - Augenschmerz - Periorbitalödem EU PIL Abschnitt 2: <ul style="list-style-type: none"> - Schwellung des Bereiches um die Augen (Periorbital-Ödem) - Schwellung (Ödem) des Augenlids - Augenschmerzen
Wichtige potentielle Risiken	
Progression zu einem spinozellulären Karzinom	Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen. Das im Einsatz befindliche Pharmakovigilanz-System stellt sicher das potenzielle Risiken frühzeitig detektiert werden. Zusätzliche Pharmakovigilanz Maßnahmen beinhalten eine geplante Studie zur Analyse des Einflusses einer Behandlung mit Ingenolmebutat Gel auf die Progression einer AK zu einem spinozellulären Karzinom. Im EU SmPC befindet sich eine Beschreibung der beobachteten Inzidenz des spinozellulären Karzinoms 12 Monate nach der Behandlung mit Ingenolmebutat Gel. EU SmPC Abschnitt 5.1: Risiko der Progression zu einem spinozellulären Karzinom. In den mit Ingenolmebutat durchgeführten klinischen Aktinische-Keratose-Studien war die Rate der berichteten spinozellulären Karzinome im Behandlungsareal bei Studienende (Tag 57) bei den mit

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (Routine- und darüber hinausgehende Maßnahmen)
	<p>Ingenolmebutat-Gel behandelten Patienten (0,3 %, 3 von 1.165 Patienten) vergleichbar mit 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>
Überdosierung nach Behandlung an mehreren Lokalisationen	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen.</p> <p>Der EU SmPC enthält Anweisungen zur fachgerechten Anwendung des Produktes zur Vermeidung zusätzlicher Risiken:</p> <p>EU SmPC Abschnitt: 4.2: Art der Verabreichung</p> <p>Der Inhalt einer Tube reicht für eine Behandlungsfläche von 25 cm² (z.B, 5 cm x 5 cm). Der Inhalt einer Tube sollte auf einer Behandlungsfläche von 25cm² angewendet werden.</p> <p>EU PIL Abschnitt 3: Tragen Sie den Inhalt einer Tube auf eine Fläche von 25 cm² auf (z. B. 5 cm x 5 cm).</p>
Wiederholte Anwendung bei Patienten	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen. Zusätzlich Pharmakovigilanz Maßnahmen enthalten eine geplante Studie zur Bestimmung des Sicherheitsprofils bei Patienten mit einer wiederholten Ingenolmebutat Gel Behandlung.</p> <p>Im vorgeschlagenen EU SmPC wird beschrieben das jede Tube einer Doseinheit entspricht und nach einmaliger Verwendung zu entsorgen ist:</p> <p>EU SmPC Abschnitt 4.2: Eine Tube ist zur einmaligen Verwendung und sollte im Anschluss entsorgt werden (siehe Abschnitt 6.6).</p> <p>EU PIL Abschnitt 2: Diese Medizin ist vorgesehen zur Behandlung einer Fläche von 25 cm² für zwei oder drei Tage. Die sollte genau eingehalten werden.</p> <p>EU PIL Abschnitt 5: Zur einmaligen Benutzung. Nach Öffnung nicht wiederverwenden.</p>
Wichtige fehlende Informationen	
Anwendung bei immunsupprimierten Patienten	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Der EU SmPC beschreibt, dass keine klinische Erfahrung mit immunsupprimierten Patienten vorliegt.</p> <p>EU SmPC Abschnitt 4.2: 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>
Phototoxizität	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Der EU SmPC enthält Anweisungen zur fachgerechten Anwendung des Produktes zur Vermeidung zusätzlicher Risiken.</p> <p>EU SmPC Abschnitt 4.2: 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>EU PLI Abschnitt 2: Vermeiden Sie Sonnenlicht so weit wie möglich</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (Routine- und darüber hinausgehende Maßnahmen)
	(einschließlich Höhensonne und Solarium).
Überempfindlichkeit	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>EU SmPC Abschnitt 4.3: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p>EU PLI Abschnitt 2: Wenn Sie allergisch gegen Ingenolmebutat oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgeführt in Abschnitt 6 der Gebrauchsinformation).</p>
Hypopigmentierung	<p>Routine Pharmakovigilanz Maßnahmen</p> <p>Der EU SmPC enthält Anweisungen zur fachgerechten Anwendung des Produktes zur Vermeidung des Risikos Hyperpigmentierung:</p> <p>EU SmPC Abschnitt 4.3: Dennoch sollte aufgrund der Natur der Erkrankung ein übermäßiger Kontakt mit Sonnenlicht (inklusive Höhensonne und Solarium) vermieden oder minimiert werden.</p> <p>EU PLI Abschnitt 2: Vermeiden Sie Sonnenlicht so weit wie möglich (einschließlich Höhensonne und Solarium).</p>

Tabelle 56: Zusätzliche Pharmakovigilanz Maßnahmen

Beschreibung	Geplantes Fertigstellungsdatum
Der Zulassungsinhaber soll eine Studie (LP0041-63) durchführen um das Risiko der Entstehung eines spinozellulären Karzinoms auf, mit 0,015 % Ingenolmebutat Gel oder 5 % Imiquimod, behandelten Hautarealen zu untersuchen. Der Zulassungsinhaber soll das vollständige Protokoll vor Start der Studie zur Überprüfung vorlegen und einen Zwischenstand der klinischen Studie zu einem adäquaten Zeitpunkt erstellen.	Oktober 2018
Der Zulassungsinhaber soll eine Studie (LP0041-22) mit Ingenolmebutat Gel durchführen um die Effekte einer wiederholten Anwendung für multiple Aktinische Keratosen auf dem Gesicht und der Kopfhaut zu untersuchen.	April 2014

Es waren, bis auf die im EPAR genannten Maßnahmen zur Risikominimierung keine zusätzlichen Maßnahmen nötig.

-----Ende des Zitates aus dem EPAR-----

Die genannte Studie LP0041-22 wurde initiiert und erste Ergebnisse liegen vor (clinicaltrials.gov 2016). LP0041-63 wurde gestartet und eine Beendigung wird zum Oktober 2019 erwartet (clinicaltrials.gov 2017).

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen wurden den Fachinformationen von 150 Mikrogramm / g bzw. 500 Mikrogramm / g Ingenolmebutat Gel, sowie dem EPAR entnommen (EMA 2012; LEO Pharma 2017a, 2017b).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. clinicaltrials.gov 2016. *Ingenol Mebutate Gel, 0.015% Repeat Use for Multiple Actinic Keratoses on Face and Scalp: NCT01600014/ LP0041-22*. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01600014?term=NCT01600014&rank=1>, abgerufen am: 06.07.2018.
2. clinicaltrials.gov 2017. *Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated With Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: NCT01926496 / LP0041-63*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01926496>, abgerufen am: 06.07.2018.
3. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Assessment report Picato: Procedure No. EMEA/H/C/002275*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002275/WC500135329.pdf, abgerufen am: 09.07.2018.

4. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ingenolmebutat Gel*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002275/WC500135327.pdf, abgerufen am: 23.01.2018.
5. 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.
6. 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.