

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tirbanibulin (Klisyri®)

Almirall Hermal GmbH

Modul 3 A

Feldtherapie aktinischer Keratosen

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

Stand: 25.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	8
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	18
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	21
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	23
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	24
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	30
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	35
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	40
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	48
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	50
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	53
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	57
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	58
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	59
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	60
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	60
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	62
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	63

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung klinischer und histologischer Klassifizierungssysteme .	14
Tabelle 3-2: Prävalenz der aktinischen Keratose in Deutschland	19
Tabelle 3-3: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für die Prävalenz aktinischer Keratosen in Deutschland	20
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	21
Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	22
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	23
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	31
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	43
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	44
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	46
Tabelle 3-15: Versorgungssituation für die Feldtherapie aktinischer Keratosen 2019 (aus [10]).....	49
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	62

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AK	Aktinische Keratose
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis (= Apothekenabgabepreis)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
Erk	Extrazellulär Signal-regulierte Kinase
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPV	Humane Papillomviren
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KIN I–III	Klassifikationsschema der keratinozytären intraepidermalen Neoplasie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PRO I-III	Klassifikationsschema des basalen Proliferationsverhaltens
Ras	Proto-Onkogen/G-Protein Ras (von engl. <i>rat sarcoma</i> [Sarkom der Ratte])
SGB	Sozialgesetzbuch
Src	Proto-Onkogen/Tyrosinkinase Src (von engl. <i>sarcoma</i> [Sarkom])
STROSA	STandardized Reporting Of Secondary data Analyses
UV	Ultraviolett
UV-B	UV-Strahlung im Wellenlängenbereich von 315–280 nm
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Tirbanibulin (Klisyri®) ist indiziert für die Feldtherapie von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut [1]. Für die Feldtherapie aktinischer Keratosen sieht Almirall nach Beratung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5 %) oder Imiquimod als zweckmäßige Vergleichstherapie vor.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Almirall führte am 12.06.2019 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zu der Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Tirbanibulin (Vorgangsnummer 2019-B-056).¹ Der G-BA hat darin Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) oder Ingenolmebutat oder Imiquimod oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur topischen Behandlung benannt [2].

Die Zulassung von Ingenolmebutat wurde am 11. Februar 2020 durch den pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen; Ingenolmebutat steht dem Markt nicht mehr zur Verfügung und ist daher nicht mehr Bestandteil der zVT. Dies wurde durch den G-BA im schriftlichen Austausch mit Almirall bestätigt (Vorgangsnummer 2020-B-040, Schreiben vom 25.02.2020) [3, 4].

Der G-BA sieht bei der Festlegung der zVT weder Konkretisierungen zur Darreichungsform, noch zur Dosierung oder Wirkstärke vor [2]. Nach derzeitigem Stand ist für 5-FU ausschließlich die Anwendung der 5-prozentigen Creme im Versorgungsalltag etabliert [5]. Entsprechend wird diese als zweckmäßig erachtet.

Die Zulassung von Imiquimod ist auf immunkompetente Patienten beschränkt, für die andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind [6-8]. Imiquimod ist daher nur für eine eingeschränkte Population und nachrangig einzusetzen. Um innerhalb der zVT auch die Zulassung zu berücksichtigen, wird Imiquimod entsprechend als nachrangige Therapieoption erachtet.

Tirbanibulin ist für die Feldtherapie erwachsener Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht und auf der Kopfhaut zugelassen [1]. Die (chirurgische) Kryotherapie für die Behandlung von Einzelläsionen ist daher kein Bestandteil der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet [2].

¹ Der G-BA hat die zVT für „Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut“ bestimmt. Dies entspricht dem Anwendungsgebiet von Tirbanibulin, das die Beschreibung der aktinischen Keratosen ergänzend in die klinische Klassifizierung nach Olsen überträgt. Almirall geht daher davon aus, dass die vom G-BA festgelegte zVT für das Anwendungsgebiet von Tirbanibulin gilt.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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.

Das Anwendungsgebiet von Tirbanibulin wurde der Fachinformation entnommen. Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus aus der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch 2019-B-056 zitiert. Die Angaben zu 5-FU stammen aus der deutschen S3-Leitlinie (Stand: Juni 2019).

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. Almirall S.A. (2021): Klisyri® 10 mg Salbe; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 22.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-056.
3. European Medicines Agency (EMA) (2020): Risks of Picato for actinic keratosis outweigh benefits. [Zugriff: 25.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/picato-article-20-referral-risks-picato-actinic-keratosis-outweigh-benefits_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2020-B-040 (ursprüngliches Verfahren 2019-B-056) KX2-391 zur Behandlung der aktinischen Keratose.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 1.1, AWMF Registernummer: 032/022OL. [Zugriff: 23.07.2021].

URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>.

6. Basics GmbH (2018): AKSUNIM[®] 50 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 28.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. MEDA AB (1998): Aldara[®] 5 % Creme; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. MEDA AB (2012): Zyclara[®] 3,75 % Creme; Fachinformation. Stand: Februar 2018 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

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.

Überblick über die Erkrankung der aktinischen Keratose

Die aktinische Keratose ist ein epitheliales *Carcinoma in situ* der Haut, bei der sich im Bereich von durch UV-Licht chronisch geschädigter Haut histologisch atypische Hautzellen der obersten Hautschicht (Keratinocyten) unkontrolliert intraepidermal vermehren (prolifrieren). Die einzelnen Hautveränderungen (Läsionen, aktinische Keratosen) verlaufen chronisch und können jucken, brennen, empfindlich und seltener auch direkt schmerzhaft sein [1, 2]. Für betroffene Patienten kann dies eine langfristige, starke Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens bedeuten - zumal aktinische Keratosen sich in sichtbaren Arealen wie im Gesicht, auf der Kopfhaut und an den Handrücken manifestieren. Zudem haben aktinische Keratosen als *Carcinoma in situ* das Potenzial in ein invasives Plattenepithelkarzinom überzugehen [3]. Das Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste bösartige Hauttumor. Dieser kann sich aggressiv verbreiten und (unbehandelt) für den Patienten schwerwiegend verlaufen [4]. Die Therapie aktinischer Keratosen kann also nicht nur die Hautsymptome lindern und die Lebensqualität verbessern, sondern auch die Entstehung bösartiger Hauttumore verhindern.

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung aktinischer Keratosen ist die kumulative Exposition mit UV-Licht. Die Häufigkeit an aktinischen Keratosen zu erkranken, nimmt daher mit höherem Lebensalter zu [5]. Als Folge der Hautschädigung durch UV-Licht treten aktinische Keratosen häufig bei hellhäutigen Patienten in sonnenexponierten Lokalisationen wie der Kopfhaut oder der Stirn auf. Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen [6, 7]. Weitere Risikofaktoren sind eine iatrogene oder krankheitsbedingte Immunsuppression, Genodermatosen, chronische Entzündungen, HPV-Infektionen, die Exposition zu Noxen wie Arsen oder Teer und die chronische Einnahme photosensibilisierender Arzneimittel. So wurde beispielsweise für Hydrochlorothiazid in einem Rote-Hand-Brief über das erhöhte Risiko mit steigenden kumulativen Dosen für nichtmelanozytären Hautkrebs informiert [8-12].

Ätiologie und Pathogenese der aktinischen Keratose

Aktinische Keratosen entstehen durch die kumulative Exposition gegenüber UV-Strahlung, insbesondere gegenüber UV-B-Strahlung. Der Zusammenhang zwischen kumulativer Exposition gegenüber UV-Strahlung und dem Auftreten von aktinischen Keratosen wurde zusammen mit Plattenepithelkarzinomen in einer Vielzahl an Studien bestätigt [13]. Aus diesem Grund können aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome bei berufsbedingter UV-Belastung auch als Berufskrankheit (BK 5103) anerkannt werden [14].

Die UV-Strahlung (insbesondere UV-B) induziert hierbei u. a. Mutationen in Tumorsuppressorgenen (vor allem p53) und Proto-Onkogenen (z. B. H-Ras) und führt somit zu einer Dysregulation verschiedener Signalwege. Im Tumorsuppressorgen p53 lösen UV-B-Strahlen eine Transition von Cytidin zu Thymidin aus, was einen Funktionsausfall des Proteins p53 zur Folge hat [15, 16]. Das Protein p53 wird auch als zellulärer Wächter des Zellwachstums und der Zellteilung bezeichnet. Diese Wächterrolle erfüllt p53 durch die Regulation des Zellzyklus und der Apoptoseinduktion von mutierten Zellen. Ein Funktionsausfall trägt daher zu einem unkontrollierten Wachstum der atypischen Keratinozyten bei. Mutationen von p53 treten bei aktinischer Keratose und Hautkrebs häufig und schon in einem frühen Stadium der Karzino-genese auf [17-20]. Gegenüber der Mutation in Tumorsuppressorgenen ist die UV-induzierte Mutation des Proto-Onkogens H-Ras eine aktivierende, proliferationssteigernde Mutation [21, 22]. Die Mutation von H-Ras führt durch die Aktivierung des Ras-Proteins zu einer gesteigerten Zellproliferation über den Erk1/Erk2-Signalweg. Der Erk1/Erk2-Signalweg ist an der Regulation einer Vielzahl von Prozessen beteiligt, darunter Zelladhäsion, Zellzyklusprogression, Zellmigration, Zellüberleben, Differenzierung, Metabolismus, Proliferation und Transkription. Aufgrund dieser Vielzahl von Prozessen besitzt der Erk1/Erk2-Signalweg eine bedeutende Rolle bei der Krebsentwicklung und -progression [23, 24].

In aktinischen Keratosen sind aber auch weitere proliferationssteigernde Signalwege aktiviert. In einzelnen Läsionen ist z. B die Anzahl an der Tyrosinkinase Src sowohl gesamt als auch in aktivierter Form höher als in gesunden Zellen [25]. Src wird weithin als ein Inhibitor der Apoptose angesehen und vermittelt hierbei in einer Vielzahl von Krebserkrankungen unterschiedliche Prozesse von Proliferation, Angiogenese, Invasion bis hin zur Metastasierung [26].

Ausgangspunkt der unkontrollierten Replikation atypischer Keratinozyten ist also das Zusammenspiel unterschiedlicher Mutationen in Tumorsuppressorgenen und Proto-Onkogenen, die zur Dysregulation verschiedener Signalwege führen. Diese dysregulierten Signalwege vermitteln das neoplastische Wachstum und die Entwicklung von aktinischen Keratosen sowie letztlich auch den Übergang aktinischer Keratosen zu kutanen Plattenepithelkarzinomen und Metastasierung.

Klinisches Erscheinungsbild aktinischer Keratosen

Das Erscheinungsbild aktinischer Keratosen ist sehr divers. Aktinische Keratosen manifestieren sich als variabel erythematöse Maculae oder Plaques von 0,3 bis 1 cm Durchmesser mit unterschiedlich starker Ausprägung der Verhornungsstörung (Keratose) [27].

Aufgrund des Zusammenhangs mit UV-Strahlung treten aktinische Keratosen vorwiegend an den Sonnenterrassen der Haut, wie der (unbehaarten) Kopfhaut, dem Gesicht, Dekolleté und den Streckseiten der Extremitäten auf. Neben einzelnen Hautveränderungen (Läsionen) können aktinische Keratosen auch im Sinne einer Feldkanzerisierung auftreten. Diese ist durch multiple Läsionen in einem zusammenhängenden Hautareal mit sichtbaren UV-bedingten Hautschäden gekennzeichnet [5]. In dem entsprechenden Hautareal finden sich auch subklinische, also noch nicht sicht- oder tastbare aktinische Keratosen [28]. Diese subklinischen aktinischen Keratosen weisen allerdings dieselben histologischen Merkmale wie klinisch sichtbare Läsionen auf [29]. Weitere Definitionen der Feldkanzerisierung konkretisieren die sichtbaren UV-bedingten Hautschäden mit wenigstens zwei der folgenden Merkmale: Teleangiektasien, Atrophie, Pigmentstörungen oder schmirgelpapierartige Oberfläche [30]. Die Klassifikation von Berufskrankheiten (BK 5103) unterlässt derartige Spezifikationen der Hautschäden und definiert für eine Feldkanzerisierung eine Mindestfläche von 4 cm², in der aktinische Keratosen konfluierend auftreten [31].

Bei aktinischen Keratosen können die atypischen Keratinozyten bei erhaltener Basalmembran die gesamte Epidermis durchsetzen. Im Gegensatz dazu wird bei einem kutanen Plattenepithelkarzinom die Basalmembran durchbrochen [5, 8].

Histomorphologisch werden sechs verschiedene Typen der aktinischen Keratosen beschrieben [8, 32]:

- atroph (verkümmertes Epithelband mit Verlust der Reteleisten bei geringer Hyperkeratose)
- hypertroph (Verdickung der Oberhaut [Akanthose] mit geringer Papillomatose und starker Hyper- und Parakeratose)
- akantolytisch (Auflösung des Zellverbandes der Keratinozyten durch den Funktionsverlust der Desmosomen)
- pigmentiert (gleichzeitige Proliferation der Melanozyten neben den epithelialen Veränderungen und vermehrte Pigmenteinlagerung in den basalen Keratinozyten)
- lichenoid (atrophische aktinische Keratose mit begleitendem bandförmigem Infiltrat in der oberen Dermis und häufig zahlreicher Dyskeratosen [vorzeitige oder fehlerhafte Keratinisierung])
- bowenoid (Hyperkeratose und Parakeratose auf akantotisch verbreiterem Epithel)

Das klinische Erscheinungsbild im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst nicht-hyperkeratotische, nicht-hypertrophe aktinische Keratosen (Olsen-Grad I).

Diagnose und Einteilung nach Schweregrad der aktinischen Keratose

Diagnose

Die aktinische Keratose ist eine klinisch und histomorphologisch feststellbare Hautveränderung. Die Diagnose aktinischer Keratosen wird daher mittels klinischer Inspektion und Palpation gestellt. Hierbei ist jedoch die Invasivität der Hautveränderung nicht sicher einzuschätzen [8, 33]. Bei unklaren Befunden stellt die Dermatoskopie ein geeignetes Verfahren zur Abgrenzung von anderen Erkrankungen und Tumoren dar [8]. So lassen sich aktinische Keratosen z. B. aufgrund von typischen Gefäßmustern in der Dermatoskopie gut von Basalzellkarzinomen abgrenzen [34].

Bei therapieresistenten Läsionen, für die Diagnostik klinisch unklarer Befunde oder für der Beurteilung der Invasivität kann die Gewinnung einer Histologie aus einer Gewebeprobe hinzugezogen werden [8]. Daneben stehen mit der konfokalen Lasermikroskopie und der optischen Kohärenztomographie noch weitere nichtinvasive Verfahren ergänzend zur Verfügung [8]. Mit der konfokalen Lasermikroskopie können auch subklinische aktinische Keratosen diagnostiziert werden und damit auch eine Feldkanzerisierung charakterisiert werden [35-37]. Auch mit der optischen Kohärenztomographie lassen sich in kurzer Zeit multiple (subklinische) Läsionen bei Feldkanzerisierung diagnostizieren. Mit den hierbei wiedergegebenen Schnittbildern der Gewebestruktur lassen sich aktinische Keratosen sehr gut von Plattenepithelkarzinom und Basalzellkarzinomen abgrenzen [38-41].

Einteilung nach Schweregrad

Es existieren mehrere klinische und histologische Klassifizierungssysteme zur Einstufung aktinischer Keratosen und deren Risiko zur malignen Progression. Die verschiedenen Klassifikationssysteme können sich allerdings weder in der klinischen Versorgung noch in Studien durchsetzen, da die prognostische Relevanz und klinische Konsequenz unklar ist [8, 42].

Die Klassifikation nach Olsen ist ein klinisches System, das aktinische Keratosen nach ihrer Dicke und dem Grad der Hyperkeratose einstuft (Grad I–III, siehe Tabelle 3-1); nicht-hyperkeratotische, nicht-hypertrophe aktinische Keratosen entsprechen einem Olsen-Grad I. Histologisch wurden aktinische Keratosen zunächst anhand des dreistufigen Klassifikationsschemas der keratinozytären intraepidermalen Neoplasie (KIN I–III) eingeteilt. In der späteren histologischen Klassifikation mit besserer klinisch-pathologischer Charakterisierung nach Rößert-Huber werden aktinische Keratosen anhand der apikalen Beteiligung der Epidermis einstuft, also des Ausmaßes der epidermalen atypischen Keratinozytenverteilung in der gesamten Epidermis (AK I–III, siehe Tabelle 3-1) [43, 44].

Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung klinischer und histologischer Klassifizierungssysteme

Klassifikation	Klinisches Erscheinungsbild bzw. histologischer Befund
Olsen [43]	
Grad I	Flache, rosafarbene Maculae (Flecken) ohne Hyperkeratose und Erythem, oft leichter tastbar als zu sehen. Unter Umständen pigmentiert und schuppig.
Grad II	Mäßig erhabene Hyperkeratose mit Erythem, die gut tast- und sichtbar ist.
Grad III	Stark erhabene Hyperkeratose oder klinisch eindeutige aktinische Keratosen
Röwert-Huber [44]	
Grad I	Atypische Keratinozyten nur im unteren Epidermidrittel
Grad II	Atypische Keratinozyten in den unteren zwei Dritteln der Epidermis
Grad III	Atypische Keratinozyten durchsetzen die gesamte Epidermis

Auch wenn neue Einteilungen entwickelt werden sollen, um Klassifikationssysteme mit ausreichender prognostischer Validität zur Verfügung zu haben [8], erfüllen auch neuere Klassifizierungssysteme, die das basale Proliferationsmuster der aktinischen Keratosen semiquantitativ in drei Stufen bewerten (PRO I-III), diese Anforderung bislang nicht [27, 45]. Im Vergleich der klinischen und histologischen Bewertung, also der bewerteten Dicke der aktinischen Keratosen und der Dysplasie der Epidermis, besteht ebenfalls keine Relation untereinander [46]. Einer Läsion kann also je nach Klassifizierungssystem ein unterschiedlicher Schweregrad zugeteilt werden und es ist bislang nicht möglich, anhand des klinischen Erscheinungsbildes auf den histologischen Befund einer aktinischen Keratose zu schließen [42].

Da weder die derzeit verfügbaren klinischen, noch die histologischen Klassifizierungssysteme einen validen prognostischen Faktor für den Übergang von aktinischen Keratosen zum Plattenepithelkarzinom darstellen, kann die Therapie aktinischer Keratosen nicht auf hochgradige aktinische Keratosen beschränkt werden. Aus diesem Grund ist eine konsequente und frühzeitige Behandlung aller aktinischen Keratosen in den meisten Fällen erforderlich [8].

Verlauf der aktinischen Keratose

Die aktinische Keratose ist eine chronische Erkrankung, bei der im Rahmen einer Feldkanzerisierung klinische und subklinische Läsionen (aktinische Keratosen) über eine große Fläche koexistieren. Aktinische Keratosen haben das Potenzial in ein invasives kutanes Platten-

epithelkarzinom überzugehen. Diese Transformation lässt sich zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose der aktinischen Keratose nicht sicher prognostizieren. So kann die Transformation in ein invasives kutanes Plattenepithelkarzinom sowohl aus frühen (klinisch und histologisch diskreten) Läsionen, wie auch aus klinisch und histologisch eindeutigen aktinischen Keratosen (Grad III) erfolgen. Während die „klassische“ maligne Transformation die verschiedenen histologischen Stadien durchläuft, ist für das „alternative“ Progressionsmodell kein stufenweises Fortschreiten über moderate und hochgradige aktinische Keratosen notwendig [3, 47]. Dieses „alternative“ Progressionsmodell beschreibt mit über 60 % die häufigste Form der Progression [47] und erklärt die bereits genannte fehlende prognostische Validierung der verschiedenen Klassifizierungssysteme.

Die Wahrscheinlichkeit der Progression in ein Plattenepithelkarzinom ist nicht abschließend geklärt, da nur wenige Studien den natürlichen Verlauf (d. h. ohne Intervention) für eine ausreichend lange Zeit beobachten. Die Werte zur Progression sind mit einer Spannweite von 0,03 % bis 20 % pro Läsion und Jahr mit einer großen Unsicherheit behaftet [48-50]. In einem systematischen Review wurden unter Vorbehalt aufgrund der geringen Datenlage Progressionsraten von 0–0,075 % pro Jahr und Läsion angegeben, die sich bei Plattenepithelkarzinomen in der Vorgeschichte auf 0,53 % erhöhen [51]. Diese zum Teil geringen Raten sind klinisch relevant. So haben ca. 60 % der invasiven Plattenepithelkarzinome aktinische Keratosen als ihren Ursprung. Daher kann jegliche, auch partielle, Reduktion der Anzahl aktinischer Keratosen die Wahrscheinlichkeit zur Progression zu invasiven kutanen Plattenepithelkarzinomen verringern [49].

Ohne Behandlung werden für einzelne aktinische Keratosen spontane Remissionsraten von 15–63 % berichtet [51]. Doch schon nach einem Jahr treten 15–53 % dieser einzelnen aktinischen Keratosen wieder auf. Bei vorliegender Feldkanzerisierung oder auch bei Immunsuppression ist die Prognose schlechter. So liegt die spontane Remissionsrate bei Feldkanzerisierung bei 0–21 %, mit Wiederauftrittsraten von 57 % [51]. Auch nach Remission erfordern aktinische Keratosen daher eine langfristige Überwachung des Patienten.

Der Erkrankungsverlauf der aktinischen Keratose ist - auch nach erfolgreicher Therapie – ein dynamischer Prozess. Dies verdeutlichen die unterschiedlichen Raten zu Remission, Wiederauftreten und Progression.

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut [52].

Für die Zielpopulation müssen demnach folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Der Patient ist über 18 Jahre.
2. Der Patient hat aktinische Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut.

3. Die aktinischen Keratosen sind nicht-hyperkeratotisch und nicht-hypertroph.

Die Größe der Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Die aktinische Keratose ist eine chronische Erkrankung, die derzeit nicht heilbar ist und durch die kumulative Exposition gegenüber UV-Strahlung entsteht. Da, neben der Exposition gegenüber UV-Strahlung in der Freizeit, arbeitsbedingte Tätigkeiten im Freien eine entscheidende Expositionsquelle darstellen, gelten aktinische Keratosen inzwischen auch als Berufserkrankung [14]. Aktinische Keratosen können mit erheblicher Morbidität einhergehen und auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen [53]. Neben der Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität werden aktinische Keratosen insbesondere behandelt, um deren Transformation in ein invasives kutanes Plattenepithelkarzinom – dem zweithäufigsten bösartigen Hauttumor [4] – zu verhindern. So haben ca. 60 % der invasiven Plattenepithelkarzinome aktinische Keratosen als ihren Ursprung [49]. Eine frühzeitige und konsequente Therapie aktinischer Keratosen kann also nicht nur die Hautsymptome lindern und die Lebensqualität verbessern, sondern auch die Entstehung maligner, potenziell schwerwiegend verlaufender Hauttumore verhindern.

Aufgrund der hohen Prävalenz bedingen aktinische Keratosen eine große Krankheitslast insbesondere in der älteren Bevölkerung. Dabei fehlt es an innovativen, einfach und kurzzeitig anzuwendenden Therapien mit hoher Wirksamkeit bei gleichzeitig günstigem Verträglichkeitsprofil.

Die Erwartungshaltung von Patienten mit aktinischen Keratosen an die Therapie wurde in einer multizentrischen Studie in Deutschland mit 403 Patienten untersucht: neben der Erstattungsfähigkeit wird insbesondere die wirksame Abheilung bei gegebener Sicherheit der Anwendung mit wenigen unerwünschten Ereignissen und guter Verträglichkeit erwartet [54].

Limitationen der bisher verfügbaren Therapien

Die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen können den therapeutischen Bedarf nicht decken. So sind die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) mit Limitationen hinsichtlich ihrer Anwendung und Verträglichkeit verbunden. Diese Arzneimittel weisen stets

längere und teilweise auch aufwendigere Anwendungsschemata (z. B. unter Anwendung von Behandlungspausen) auf. Weiterhin rufen die Arzneimittel der zVT zum Teil vermehrt schwere lokale Hautreaktionen und teilweise sogar systemische Nebenwirkungen hervor.

Mit einer zweimal täglichen Anwendung für 60 bis 90 Tagen ist 3 % Diclofenac-Hyaluronsäure Gel am längsten anzuwenden. Doch auch 5-FU ist mit 4 Wochen deutlich länger anzuwenden als Tirbanibulin. Imiquimod wird nicht täglich angewendet und besitzt mit Therapiepausen von 2 Wochen zwischen ggf. 2 Therapiezyklen (on/off Anwendung) insbesondere für ältere AK-Patienten ein komplizierteres Anwendungsschema [52, 55-58].

Für 5-FU und Imiquimod werden weiterhin häufig schwere lokale Hautreaktionen berichtet. Diese reichen von schweren Erythemen, Schuppungen, Verschorfung/Krustenbildung und Schwellungen bis hin zu Erosionen/Ulzerationen. Neben diesen schweren lokalen Hautreaktionen werden unter der Therapie mit Imiquimod auch systemische unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie z. B. grippeähnliche Symptome, berichtet. Zusammengenommen stellen die schweren lokalen Hautreaktionen und die systemischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen für die Patienten eine spürbare Belastung dar. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind direkt auf den Wirkmechanismus der Arzneimittel der zVT zurückzuführen (siehe Modul 2). So führt die Behandlung mit 5-FU zunächst zu entzündlichen Stadien mit ausgeprägten Erythemen, die in eine nekrotische Phase mit Hauterosionen übergehen [56, 59]. Die Behandlung mit Imiquimod stößt über die Modulation der Toll-like-Rezeptoren 7 und 9 eine starke unspezifische Entzündungsreaktionen an, die sowohl zu den schweren lokalen Hautreaktionen und den systemischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen [57, 58].

Sowohl die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, als auch ein längeres/komplizierteres Anwendungsschema können zu einer Reduktion der Adhärenz (Übereinstimmung des Patientenverhaltens mit den mit dem Arzt vereinbarten Empfehlungen) und Persistenz (Beibehalten einer Therapie beziehungsweise Regelmäßigkeit der Anwendung) der Behandlung führen. Für die Behandlung aktinischer Keratosen wird dies schon bei einer vierwöchigen Behandlung beobachtet [60-64].

Aufgrund der unterschiedlichen feldgerichteten Therapieoptionen existiert derzeit kein Goldstandard. Die geeignete Therapie hängt stattdessen von patienten-, läsions- und therapie-spezifischen Faktoren ab. Die deutsche Leitlinie empfiehlt daher das geeignete Therapieverfahren im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zusammen mit dem Patienten zu bestimmen. Für die Therapieentscheidung sollen so die Motivation und die Erwartung der Patienten an die Therapie berücksichtigt werden.

Tirbanibulin deckt den therapeutischen Bedarf erwachsener Patienten mit Feldkanzerisierung

Tirbanibulin stellt eine wirksame und gut verträgliche Erweiterung des Therapiespektrums zur Behandlung aktinischer Keratosen dar. Das Anwendungsschema von Tirbanibulin ist im Sinne

des Patientennutzens einfach und kurz; das Produkt wird einmal täglich an nur fünf aufeinanderfolgenden Tagen angewendet.

In klinischen Studien zeigte Tirbanibulin einen deutlichen therapeutischen Effekt bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit [65]. So liegen für alle Auswertungen zur Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Tirbanibulin vor, während die Verträglichkeit auf Niveau des Vehikels lag (siehe Modul 4).

Die Wirkung von Tirbanibulin basiert auf einem für die Behandlung aktinischer Keratosen neuen Wirkmechanismus. So bewirkt Tirbanibulin eine Unterbrechung des Zellzyklus, die letztendlich zum Zelltod der atypischen Keratinozyten durch Apoptose führt (siehe Modul 2). Tirbanibulin verursacht somit im Gegensatz zu 5-FU und Imiquimod keine Nekrose und folglich keine damit einhergehenden stark ausgeprägten Entzündungsreaktionen. Dies trägt zu der guten Verträglichkeit von Tirbanibulin bei. So sind die lokalen Hautreaktionen fast ausschließlich von einem leichten bis moderaten Schweregrad und weisen darüber hinaus einen transienten Verlauf auf. Aufgrund minimaler systemischer Resorption führt Tirbanibulin in den klinischen Studien zu keinerlei systemischen Nebenwirkungen.

Mit der Zulassung von Tirbanibulin werden daher die Limitationen der bisher verfügbaren Therapien adäquat adressiert. Insbesondere das einfache Anwendungsschema, die kurze Anwendungsdauer und die gute Verträglichkeit bedienen den derzeit bestehenden therapeutischen Bedarf der Feldtherapie aktinischer Keratosen.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Angaben zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sind die Basis für die Herleitung der Zielpopulation. Die Zielpopulation von Tirbanibulin sind erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut [52].

Für die Zielpopulation müssen demnach folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Der Patient ist über 18 Jahre.
2. Der Patient hat aktinische Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut.
3. Die aktinischen Keratosen sind nicht-hyperkeratotisch und nicht-hypertroph.

Dies entspricht der Zielpopulation von Ingenolmebutat. Eine Abschätzung der Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde daher unter Berücksichtigung der aufgeführten Kriterien bereits in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Ingenolmebutat vorgenommen (Verfahrensnummer D-046 und D-378). Die im Beschluss des G-BA genannten Patientenzahlen des aktuelleren Verfahrens basieren auf den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers [66]. Die in dem Verfahren hergeleitete Zielpopulation ist für Almirall nachvollziehbar, sodass an der Herleitung für die Bestimmung der Prävalenz und der Zielpopulation festgehalten wird.

Die vorgelegten Patientenzahlen basieren auf der publizierten Prävalenz der aktinischen Keratose von Schäfer et al. [7]. Hier wurde sowohl eine Kohortenstudie, als auch eine Kassendatenanalyse für die Prävalenzbestimmung der aktinischen Keratose in Deutschland durchgeführt. Die Kohortenstudie ermittelte hierbei eine Prävalenz von 2,7 %, die Kassendatenanalyse von 1,8 %. Die herangezogene Kassendatenanalyse liefert keine Informationen zur Inzidenz der aktinischen Keratose. Wie im Dossier zu Ingenolmebutat beschrieben, liegen aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung keine verlässlichen Daten zur Abschätzung der Inzidenz vor [67]. Mit der dritten Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten liegt für Deutschland lediglich eine Schätzung der Inzidenz von jährlich 200–300 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern vor [68]. Auf eine Darstellung der Inzidenz wird daher im vorliegenden Modul 3A verzichtet.

Analog zu dem Verfahren von Ingenolmebutat [66] wird die erwachsenen GKV-Teilpopulation im Jahr 2021 auf Grundlage der Altersstruktur der Bevölkerungsvorausberechnung der Variante 2 bestimmt (siehe Tabelle 3-2). Die Prävalenz weist dabei altersspezifische Unterschiede auf. So lag die Prävalenz aktinischer Keratosen bis zum 60. Lebensjahr unter 1,5 % und stieg in der Gruppe der 80–89-jährigen auf 8,2 % an (13,2 % bei Männern) [7].

Tabelle 3-2: Prävalenz der aktinischen Keratose in Deutschland

Gesamtbevölkerung 2021 ^a (in Mio.)	83,5
≥ 18 Jahre ^a (in Mio.)	69,7
Prävalenz nach Schäfer ^b (in Mio.)	1,3–1,9
GKV-Versicherte ^c (in Mio.)	1,1–1,7
a: Variante 2 der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [69]. b: Prävalenzermittlung anhand der Spanne von 1,8–2,7 % aus Kohortenstudie und Kassendatenanalyse [7]. c: Berechnung des Anteils der GKV-Versicherten (87,9 %) anhand der Gesamtbevölkerung des Jahres 2020 (Variante 2) und der GKV-Versicherten 2020 [69, 70].	

Für 2021 ergibt sich eine Prävalenz von 1,1 bis 1,7 Millionen Patienten mit aktinischer Keratose.

Wie in der Nutzenbewertung zu Ingenolmebutat beschrieben, ist die Bestimmung der Prävalenz mit Unsicherheiten verbunden. So wurde bei der Kassendatenanalyse die ICD-10 Codes L57.0 und D04 verwendet, die noch weitere Erkrankungen neben aktinischer Keratose beinhalten [71]. Trotz dieser Unsicherheit liegt die angegebene Prävalenz aus Sicht von Almirall in einer plausiblen Größenordnung.

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 die Angabe von Quellen.

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung aktinischer Keratosen ist die kumulative Exposition gegenüber UV-Licht. Bei einer alternden Gesellschaft ist daher mit der Lebenszeit gesteigerten kumulativen UV-Licht-Belastung eine Zunahme an aktinischer Keratose zu erwarten. Etwaige beruflicher Lebensstiländerungen können nicht klar für die Entwicklung der aktinischen Keratose bewertet werden. Jedoch führt ein aktiveres Freizeitverhalten in der Sonne zu einer höheren Exposition gegenüber UV-Licht, sodass auch hier mit einer Zunahme an aktinischen Keratosen gerechnet wird [72, 73].

Aus den verfügbaren epidemiologischen Studien lassen sich die genannten Faktoren nicht quantifizieren. Für die Abschätzung der Prävalenz-Entwicklung innerhalb der nächsten fünf Jahre wird daher unter einer konstanten Prävalenzrate von 1,8–2,7 % eine Prognose des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungsentwicklung Erwachsener zugrunde gelegt (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für die Prävalenz aktinischer Keratosen in Deutschland

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Erwachsene ^a (in Mio.)	69,7	69,7	69,7	69,7	69,6	69,5
Patientenzahl Erwachsene ^b (in Mio.)	1,3–1,9	1,3–1,9	1,3–1,9	1,3–1,9	1,3–1,9	1,3–1,9
a: Bevölkerungsentwicklung Erwachsener: Variante 2 der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [69].						
b: Eigene Berechnung unter Annahme einer konstanten Prävalenz von 1,8–2,7 %.						

Anhand der Bevölkerungsentwicklung Erwachsener ist in den nächsten fünf Jahren in Deutschland keine Steigerung der Prävalenz zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: 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)
Tirbanibulin (Klisyri® 10 mg/g) Salbe	0,80–1,57 Mio.	0,70–1,38 Mio.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Analog zu der Ermittlung der Prävalenz wird auch bei der Ermittlung der Zielpopulation an der Herleitung des Verfahrens von Ingenolmebutat festgehalten (siehe 3.2.3). Für die Zielpopulation wurden nur nicht-hyperkeratotische und nicht-hypertrophe aktinische Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut berücksichtigt (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Prävalenz der aktinischen Keratose bei Erwachsenen ^a (in Mio.)	1,3–1,9
Davon mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischer Keratosen ^b (in Mio.)	1,04–1,71
Davon mit der Lokalisation Gesicht und/oder auf der Kopfhaut ^c (in Mio.)	0,80–1,57
GKV-Versicherte ^d (in Mio.)	0,70–1,38
<p>a: Prävalenzermittlung anhand der Spanne von 1,8 bis 2,7 % [7].</p> <p>b: Berechnet anhand der Spanne von ca. 80 bis 90 % aus [66].</p> <p>c: Berechnet anhand der Spanne von 76,5 bis 91,6 % aus [66].</p> <p>d: Berechnung des Anteils der GKV-Versicherten (87,9 %) anhand der Gesamtbevölkerung des Jahres 2020 (Variante 2) und der GKV-Versicherten 2020 [69, 70].</p>	

Für die histomorphologische Einschränkung der aktinischen Keratosen wird die Schätzung des G-BA im Stellungnahmeverfahren von Ingenolmebutat übernommen [66]. Laut dieser Schätzung liegt der Anteil der Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an allen erwachsenen Patienten mit aktinischen Keratosen bei ca. 80 bis 90 %. Für die Lokalisation der aktinischen Keratosen wird die auf der Publikation von Hensen et al. [74] basierende Schätzung des IQWiG übernommen [71]. Demnach befinden sich 76,5 bis 91,6 % aller aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut.

Wie in der Stellungnahme zu Ingenolmebutat dargelegt, ist die Bestimmung der Zielpopulation mit Unsicherheiten verbunden [66]. So wurden bei der Lokalisationsbestimmung auf der Basis von Hensen et al. [74] die Patienten nicht auf nicht-hyperkeratotische, nicht-hypertrophe aktinische Keratosen eingegrenzt und weiterhin wurden Erwachsenen unter 40 Jahren von der Analyse ausgeschlossen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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 (in Mio.)
Tirbanibulin (Klisyri® 10 mg/g) Salbe	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut	nicht quantifizierbar	0,70–1,38

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Herleitung der Zielpopulation basiert auf den Angaben des G-BA im Beschluss zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Ingenolmebutat (siehe 3.2.4). Für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut ist ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Tirbanibulin festzustellen. Der Nachweis des entsprechenden Zusatznutzens ist in Modul 4 detailliert dargestellt. Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht daher der gesamten Zielpopulation.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 zur Beschreibung des Krankheitsbildes der aktinischen Keratose sowie zum therapeutischen Bedarf wurde Quellen entnommen, die aus einer orientierenden Literaturrecherche stammen. Dabei wurde in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed und der Leitliniendatenbank AWMF gesucht.

Die Angaben zur Größe der Zielpopulation wurde den Beschlüssen des G-BA und der zusammenfassenden Dokumentation zu Verfahren der frühen Nutzenbewertung in der Indikation Aktinische Keratose entnommen. Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

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. Goldberg LH, Mamelak AJ (2010): Review of actinic keratosis. Part I: etiology, epidemiology and clinical presentation. *Journal of drugs in dermatology : JDD*; 9(9):1125-32.
2. Feller L, Khammissa RA, Wood NH, Jadwat Y, Meyerov R, Lemmer J (2009): Sunlight (actinic) keratosis: an update. *Journal of preventive medicine and hygiene*; 50(4):217-20.
3. Fernandez Figueras MT (2017): From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 31(S2):5-7.
4. Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleczek B, Martus P, Garbe C (2017): Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *Journal of Investigative Dermatology*; 137(9):1860-7.
5. Gutzmer R, Wiegand S, Kölbl O, Wermker K, Heppt M, Berking C (2019): Aktinische Keratose und kutanes Plattenepithelkarzinom. *Dtsch Arztebl International*; 116(37):616-26.
6. Flohil SC, van der Leest RJT, Dowlathshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T (2013): Prevalence of Actinic Keratosis and Its Risk Factors in the General Population: The Rotterdam Study. *Journal of Investigative Dermatology*; 133(8):1971-8.
7. Schaefer I, Augustin M, Spehr C, Reusch M, Kornek T (2014): Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany – analysis of multisource data. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 28(3):309-13.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der

- Haut, Langversion 1.1, AWMF Registernummer: 032/022OL. [Zugriff: 23.07.2021]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>.
9. Warszawik-Hendzel O, Olszewska M, Rakowska A, Sikora M, Hendzel P, Rudnicka L (2020): Cardiovascular Drug Use and Risk of Actinic Keratosis: A Case-Control Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 10(4):735-43.
 10. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, De Vries E, Bakirtzi K, Kalabalikis D, et al. (2012): Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *The British journal of dermatology*; 167 Suppl 2:36-42.
 11. Hofmann GA, Gradl G, Schulz M, Haidinger G, Tanew A, Weber B (2020): The frequency of photosensitizing drug dispensings in Austria and Germany: a correlation with their photosensitizing potential based on published literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*; 34(3):589-600.
 12. 1 A Pharma GmbH, AAA-Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, Accord Healthcare GmbH, ALIUD Pharma GmbH, Aristo Pharma GmbH, et al. (2018): Rote-Hand-Brief Hydrochlorothiazid - Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs [Basalzellkarzinom (Basaliom); Plattenepithelkarzinom der Haut (Spinaliom)]. [Zugriff: 31.05.2021]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-hydrochlorothiazid.pdf;jsessionid=8B2AC2E26CEC2A44B7BC2B12E55C0D88.2_cid507?_blob=publicationFile&v=6.
 13. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A (2011): Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*; 164(2):291-307.
 14. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung Spitzenverband: BK 5103. [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.dguv.de/bk-info/icd-10-kapitel/kapitel_12/bk5103/index.jsp.
 15. Berman B, Cockerell CJ (2013): Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 68(1):S10-S9.
 16. Grossman D, Leffell DJ (1997): The Molecular Basis of Nonmelanoma Skin Cancer: New Understanding. *Archives of Dermatology*; 133(10):1263-70.
 17. Nelson MA, Einspahr JG, Alberts DS, Balfour CA, Wymer JA, Welch KL, Salasche SJ, Bangert JL, Grogan TM, Bozzo PO (1994): Analysis of the p53 gene in human precancerous actinic keratosis lesions and squamous cell cancers. *Cancer Letters*; 85(1):23-9.
 18. De Gruijl FR, Rebel H (2008): Early Events in UV Carcinogenesis—DNA Damage, Target Cells and Mutant p53 Foci. *Photochemistry and Photobiology*; 84(2):382-7.
 19. Rebel H, Kram N, Westerman A, Banus S, van Kranen HJ, de Gruijl FR (2005): Relationship between UV-induced mutant p53 patches and skin tumours, analysed by mutation spectra and by induction kinetics in various DNA-repair-deficient mice. *Carcinogenesis*; 26(12):2123-30.
 20. Benjamin CL, Melnikova VO, Ananthaswamy HN (2008): p53 Protein and Pathogenesis of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. In: Reichrath J: Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer. New York, NY: Springer New York; 265-82.

21. Pierceall WE, Goldberg LH, Tainsky MA, Mukhopadhyay T, Ananthaswamy HN (1991): Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. *Molecular Carcinogenesis*; 4(3):196-202.
22. Spencer JM, Kahn SM, Jiang W, DeLeo VA, Weinstein IB (1995): Activated ras Genes Occur in Human Actinic Keratoses, Premalignant Precursors to Squamous Cell Carcinomas. *Archives of Dermatology*; 131(7):796-800.
23. Guo Y-J, Pan W-W, Liu S-B, Shen Z-F, Xu Y, Hu L-L (2020): ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med*; 19(3):1997-2007.
24. Roskoski R (2012): ERK1/2 MAP kinases: Structure, function, and regulation. *Pharmacological Research*; 66(2):105-43.
25. Choi CW, Kim YH, Sohn JH, Lee H, Kim W-S (2015): Focal adhesion kinase and Src expression in premalignant and malignant skin lesions. *Experimental Dermatology*; 24(5):361-4.
26. Aleshin A, Finn RS (2010): SRC: A Century of Science Brought to the Clinic. *Neoplasia*; 12(8):599-607.
27. Hept MV, Steeb T, Szeimies RM, Berking C (2020): Aktinische Keratosen. *Der Hautarzt*; 71(8):588-96.
28. Hashim PW, Chen T, Rigel D, Bhatia N, Kircik LH (2019): Actinic Keratosis: Current Therapies and Insights Into New Treatments. *Journal of drugs in dermatology : JDD*; 18(5):s161-6.
29. Berman B, Cohen DE, Amini S (2012): 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):294-301.
30. Figueras Nart I, Cerio R, Dirschka T, Dréno B, Lear JT, Pellacani G, Peris K, Ruiz de Casas A, Group PEiAW (2018): Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 32(4):544-63.
31. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) (2013): Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“. [Zugriff: 03.05.2021]. URL: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Begruendung-5103.pdf?blob=publicationFile&v=4>.
32. Altmeyer P, Baur P, Bounas-Pyros N (2020): Aktinische Keratose L57.0. [Zugriff: 03.05.2021]. URL: <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/aktinische-keratose-2085#authors>.
33. Wheller L, Soyer PH (2015): Clinical Features of Actinic Keratoses and Early Squamous Cell Carcinoma. 46:58-63.
34. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, Hernández-Núñez A, Castaño E, Romero-Maté A, Martínez-Sánchez D, Martínez-Morán C (2012): Validation of Dermoscopy as a Real-time Noninvasive Diagnostic Imaging Technique for Actinic Keratosis. *Archives of Dermatology*; 148(10):1159-64.
35. Ulrich M, Krueger-Corcoran D, Roewert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, Astner S (2010): Reflectance Confocal Microscopy for Noninvasive Monitoring of Therapy and Detection of Subclinical Actinic Keratoses. *Dermatology*; 220(1):15-24.
36. Welzel J, Ulrich M, Lange-Asschenfeldt S, Stolz W, Sattler E (2017): S1 -Leitlinie 013-076: Konfokale Lasermikroskopie in der Dermatologie. [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-076l_S1_Konfokale_Lasermikroskopie_der_Haut_2017-08.pdf.

37. Malvey J, Roldán-Marín R, Iglesias-García P, Díaz A, Puig S (2015): Monitoring treatment of field cancerisation with 3% diclofenac sodium 2.5% hyaluronic acid by reflectance confocal microscopy: a histologic correlation. *Acta dermato-venereologica*; 95(1):45-50.
38. Friis KBE, Themstrup L, Jemec GBE (2017): Optical coherence tomography in the diagnosis of actinic keratosis—A systematic review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*; 18:98-104.
39. Markowitz O, Schwartz M, Feldman E, Bieber A, Bienenfeld A, Nandan N, Siegel DM (2016): Defining Field Cancerization of the Skin Using Noninvasive Optical Coherence Tomography Imaging to Detect and Monitor Actinic Keratosis in Ingenol Mebutate 0.015%- Treated Patients. *J Clin Aesthet Dermatol*; 9(5):18-25.
40. Themstrup L, Banzhaf CA, Mogensen M, Jemec GBE (2014): Optical coherence tomography imaging of non-melanoma skin cancer undergoing photodynamic therapy reveals subclinical residual lesions. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*; 11(1):7-12.
41. Maier T, Cekovic D, Ruzicka T, Sattler EC, Berking C (2015): Treatment monitoring of topical ingenol mebutate in actinic keratoses with the combination of optical coherence tomography and reflectance confocal microscopy: a case series. *British Journal of Dermatology*; 172(3):816-8.
42. Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T (2016): Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 30(8):1303-7.
43. Olsen EA, Lisa Abernethy M, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, McCray M, Monroe AB, Tschene E, Wolf JE, 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):738-43.
44. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, Sterry W, Stockfleth E (2007): Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *British Journal of Dermatology*; 156(s3):8-12.
45. Schmitz L, Gambichler T, Gupta G, Stücker M, Stockfleth E, Szeimies RM, Dirschka T (2018): Actinic keratoses show variable histological basal growth patterns – a proposed classification adjustment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 32(5):745-51.
46. Heerfordt IM, Nissen CV, Poulsen T, Philipsen PA, Wulf HC (2016): Thickness of Actinic Keratosis Does Not Predict Dysplasia Severity or P53 Expression. *Scientific Reports*; 6(1):33952.
47. Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, Puig L, Musulen E, Ferrándiz C, Ariza A (2015): Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 29(5):991-7.
48. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF, Group ftDoVATTCT (2009): Actinic keratoses. *Cancer*; 115(11):2523-30.
49. Marks R, Rennie G, Selwood T (1988): MALIGNANT TRANSFORMATION OF SOLAR KERATOSES TO SQUAMOUS CELL CARCINOMA. *The Lancet*; 331(8589):795-7.
50. Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA (2006): Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *European journal of dermatology : EJD*; 16(4):335-9.

51. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A (2013): The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *British Journal of Dermatology*; 169(3):502-18.
52. Almirall S.A. (2021): Klisyri® 10 mg Salbe; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 22.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Tennvall GR, Norlin JM, Malmberg I, Erendsson AM, Hædersdal 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(1):111.
54. Steeb T, Wessely A, von Bubnoff D, Dirschka T, Drexler K, Falkenberg C, et al. (2020): Treatment Motivations and Expectations in Patients with Actinic Keratosis: A German-Wide Multicenter, Cross-Sectional Trial. *J Clin Med*; 9(5):1438.
55. Almirall S.A. (1998): Solaraze® 3% Gel; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (1975): Efudix® 5 % Creme; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
57. MEDA AB (1998): Aldara® 5 % Creme; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
58. MEDA AB (2012): Zyclara® 3,75 % Creme; Fachinformation. Stand: Februar 2018 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
59. Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH (2020): Tolak® 40 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
60. Erntoft S, Norlin JM, Pollard C, Diepgen TL (2016): Patient-reported adherence and persistence to topical treatments for actinic keratosis: a longitudinal diary study. *British Journal of Dermatology*; 175(5):1094-6.
61. Longo I, Serra-Guillén C (2018): Quality of Life, Behaviour and Attitudes towards Actinic Keratosis in Spain: The PIQA Study. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*; 109(4):331-9.
62. Neri L, Peris K, Longo C, Calvieri S, Frascione P, Parodi A, Eibenschuz L, Bottoni U, Pellacani G, the Actinic Keratosis – Treatment Adherence Initiative (AK-TRAIN) study group (2019): Physician–patient communication and patient-reported outcomes in the actinic keratosis treatment adherence initiative (AK-TRAIN): a multicenter, prospective, real-life study of treatment satisfaction, quality of life and adherence to topical field-directed therapy for the treatment of actinic keratosis in Italy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 33(1):93-107.
63. Norrlid H, Norlin JM, Holmstrup H, Malmberg I, Sartorius K, Thormann H, Jemec GBE, Ragnarson Tennvall G (2018): Patient-reported outcomes in topical field treatment of actinic keratosis in Swedish and Danish patients. *Journal of Dermatological Treatment*; 29(1):68-73.
64. Foley P, Stockfleth E, Peris K, Basset-Seguín N, Cerio R, Antonio Sanches J, Guillen C, Farrington E, Lebwohl M (2016): Adherence to topical therapies in actinic keratosis: A literature review. *Journal of Dermatological Treatment*; 27(6):538-45.
65. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tying S, Forman S, Ablon G, Martin G, Wang H, Cutler DL, Fang J, Kwan M-FR (2021): Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *New England Journal of Medicine*; 384(6):512-20.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse

- über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ingenolmebutat. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5968/2019-02-21_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_ZD.pdf.
67. LEO Pharma GmbH (2018): Ingenolmebutat Gel (Picato®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3 A. [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2545/2018-08-30_M3A_Ingenolmebutat.pdf.
68. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) (2014): Verordnung der Bundesregierung: Dritte Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung. [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2014/0501-0600/534-14.pdf?__blob=publicationFile&v=1.
69. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019): Bevölkerung Deutschlands bis 2060 Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf;jsessionid=6D9B1F347240D947F2DF5F1E1AC65AEB.live722?__blob=publicationFile.
70. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021): Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2008 bis 2021. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf.
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ingenolmebutat (aktinische Keratose), IQWiG-Berichte –Nr. 685. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2547/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ingenolmebutat_D-378.pdf.
72. Schäfer T, Merkl J, Klemm E, Wichmann H-E, Ring J, the Ksg (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):1490-6.
73. Schmitz L, Oster-Schmidt C, Stockfleth E (2018): Nichtmelanozytäre Hauttumoren – von der aktinischen Keratose bis zum Plattenepithelkarzinom. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*; 16(8):1002-14.
74. Hensen P, Müller ML, Haschemi R, Ständer H, Luger TA, Sunderkötter C, Schiller M (2009): Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *European Journal of Dermatology*; 19(4):345-54.

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

Vorbetrachtungen

Behandlungsdauer und Verbrauch

Für die Abbildung der Behandlungsdauer und des Verbrauches wird standardisiert ein Behandlungsareal von 25 cm² für das zu bewertende Arzneimittel Tirbanibulin (Klisyri®) und die zweckmäßige Vergleichstherapie angenommen. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA im Verfahren zu Ingenolmebutat [1, 2]. Die jeweilige Behandlungsdauer wird entsprechend der Fachinformation dargestellt. Die Wiederholung eines Behandlungszyklus wird angenommen und im Rahmen einer Spanne dargestellt, soweit dazu Angaben in der jeweiligen Fachinformation existieren. Für 5-FU (5 %) wird entsprechend des Beschlusses und der Tragenden Gründe des Verfahrens zu Ingenolmebutat eine Behandlungsdauer von 14–28 Tagen und ein Verbrauch von 1 bis 2 Tuben à 20 g Creme angenommen [1, 2].

Auswahl der Präparate

Für die Kostendarstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden pro Wirkstoff – falls zutreffend – jeweils das kostengünstigste und das Original-Produkt ausgewählt. Die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) und 5-FU (5 %) wurden bereits im Beschluss und den Tragenden Gründen des Verfahrens zu Ingenolmebutat aufgeführt [1, 2]. Im Sinne der Verfahrenskonsistenz werden dem Beschluss zu Ingenolmebutat entsprechend die Kosten 5-FU (5 %) dargestellt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3.2). 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 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tirbanibulin (Klisyri® 10 mg/g) Salbe	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	an 5 aufeinanderfolgenden Tagen; 1 x täglich	1	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vorrangig einzusetzende Arzneimittel				
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) (Diclofenac-ratiopharm® 30 mg/g) (Solaraze® 3 %) Gel	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	an 60 bis 90 aufeinanderfolgenden Tagen; 2 x täglich	1	60 – 90

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
5-Fluorouracil (5 %) (Efudix® 5 % Kombipackung) ² Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	an 14 bis 28 aufeinanderfolgenden Tagen; 2 x täglich	1	14 – 28
Nachrangig einzusetzende Arzneimittel mit eingeschränkter Population ³				
Imiquimod (Zyclara® 3,75 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	1 bis 2 Zyklen à 2 x 2 Wochen; 1 x täglich	1 – 2	28
Imiquimod (Aksunim® 50 mg/g) (Aldara® 5 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	1 bis 4 Zyklen à 4 Wochen; 3 x wöchentlich	1 – 4	12
<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 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Tirbanibulin (Klisyri®)

Gemäß Fachinformation wird Klisyri® einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verwendet. Klinische Daten für eine weitere Behandlung mit fünf aufeinanderfolgenden Tagen sind nicht vorhanden. Es ergeben sich fünf Behandlungstage pro Jahr [6].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %)

Die Angaben zum Behandlungsmodus basieren auf den Fachinformationen von Diclofenac-ratiopharm® 30 mg/g und Solaraze® 3 % sowie dem Beschluss und den Tragenden Gründen zu Ingenolmebutat. Dementsprechend werden die Produkte zweimal täglich an 60 bis 90

² Almirall Hermal GmbH nimmt an, dass das 5-Fluorouracil-Arzneimittel Tolak® aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit noch nicht in der Versorgung etabliert ist, sodass dieses zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird.

³ Die Zulassung von Imiquimod ist auf immunkompetente Patienten beschränkt, für die andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind [3-5]. Imiquimod ist daher nur für eine eingeschränkte Population und nachrangig einzusetzen.

aufeinanderfolgenden Tagen aufgetragen. Gemäß Fachinformation wurde die größte Wirkung bei Behandlungszeiten am oberen Ende dieses Zeitraums beobachtet [1, 2, 7, 8].

5-Fluorouracil (5 %)

Gemäß Beschluss und den Tragenden Gründen zu Ingenolmebutat sowie Fachinformation zu Efidix[®] wird 5-FU (5 %) zweimal täglich für zwei bis vier Wochen eingesetzt. Das entspricht 14 bis 28 Behandlungstagen [1, 2, 9].

Imiquimod

Zyclara[®] 3,75 % wird laut Fachinformation einmal täglich über zwei Behandlungszyklen von jeweils zwei Wochen, die durch einen zweiwöchigen behandlungsfreien Zeitraum getrennt sind, aufgetragen. Aktinische Keratosen, die acht Wochen nach dem zweiten Zyklus nicht vollständig auf die Therapie ansprechen, sollten erneut sorgfältig bewertet und eine weitere zweiwöchige Behandlung kann in Betracht gezogen werden. Aktinische Keratosen, die nach zwei zweiwöchigen Zyklen abgeheilt sind und in der Folge wieder auftreten, können nach mindestens zwölf Wochen Behandlungspause erneut mit einem oder zwei weiteren Zyklen von zwei Wochen behandelt werden. Es ergeben sich ein bis zwei Zyklen à 2 x 2 Wochen. Da einmal täglich behandelt wird, fallen pro Jahr 28 bis 56 Behandlungstage an [5].

Die Fachinformationen zu Aksunim[®] 50 mg/g und Aldara[®] 5 % geben einen Behandlungsmodus von vier Wochen jeweils dreimal wöchentlich an. Nach einem vierwöchigen behandlungsfreien Zeitraum soll die Abheilung der aktinischen Keratosen beurteilt werden. Wenn noch aktinische Keratosen vorhanden sind, soll die Behandlung für weitere vier Wochen fortgesetzt werden. Wenn aktinische Keratosen nach einem oder zwei vierwöchigen Behandlungszeiträumen abgeheilt waren, später aber wieder auftreten, können diese erneut, nach einer mindestens 12-wöchigen Behandlungspause, mit einem oder zwei weiteren vierwöchigen Behandlungszeiträumen behandelt werden. Es ergeben sich somit ein bis vier Behandlungszyklen à vier Wochen. Da dreimal wöchentlich behandelt wird, fallen pro Jahr 12 bis 48 Behandlungstage an [3, 4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: 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			
Tirbanibulin (Klisyri® 10 mg/g) Salbe	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	an 5 aufeinanderfolgenden Tagen; 1 x täglich	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Vorrangig einzusetzende Arzneimittel			
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) (Diclofenac-ratiopharm® 30 mg/g) (Solaraze® 3 %) Gel	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	an 60 bis 90 aufeinanderfolgenden Tagen; 2 x täglich	60 – 90
5-Fluorouracil (5 %) (Efudix® 5 % Kombipackung) ⁴ Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	an 14 bis 28 aufeinanderfolgenden Tagen; 2 x täglich	14 – 28
Nachrangig einzusetzende Arzneimittel mit eingeschränkter Population⁵			
Imiquimod (Zyclara® 3,75 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	1 bis 2 Zyklen à 2 x 2 Wochen; 1 x täglich	28 – 56
Imiquimod (Aksunim® 50 mg/g) (Aldara® 5 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	1 bis 4 Zyklen à 4 Wochen; 3 x wöchentlich	12 – 48
<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>			

⁴ Almirall Hermal GmbH nimmt an, dass das 5-Fluorouracil-Arzneimittel Tolak® aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit noch nicht in der Versorgung etabliert ist, sodass dieses zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird.

⁵ Die Zulassung von Imiquimod ist auf immunkompetente Patienten beschränkt, für die andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind [3-5]. Imiquimod ist daher nur für eine eingeschränkte Population und nachrangig einzusetzen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tirbanibulin (Klisyri® 10 mg/g) Salbe	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	5	1 Beutel pro Anwendung	5 Beutel à 250 mg (1 Packung à 5 Beutel à 250 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vorrangig einzusetzende Arzneimittel				
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) (Diclofenac-ratiopharm® 30 mg/g) (Solaraze® 3 %) Gel	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	60 – 90	1 g (2 x täglich jeweils 0,5 g Gel auf eine 5 x 5 cm große Läsionsstelle)	60 – 90 g entspricht 1 Tube à 90 g Gel (1 Packung à 1 Tube à 90 g, N3)

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
5-Fluorouracil (5 %) (Efudix® 5 % Kombipackung) ⁶ Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	14 – 28	1 g (2 x täglich)	1 bis 2 Tuben à 20 g Creme (1 bis 2 Packungen à 1 Tube à 20 g, N1)
Nachrangig einzusetzende Arzneimittel mit eingeschränkter Population ⁷				
Imiquimod (Zyclara® 3,75 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	28 – 56	1 bis 2 Beutel pro Anwendung	28 – 112 Beutel à 250 mg (1 Packung bis 4 Packungen à 28 Beutel à 250 mg, N2)
Imiquimod (Aksunim® 50 mg/g) (Aldara® 5 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	12 – 48	1 Beutel pro Anwendung	12 – 48 Beutel à 250 mg (1 Packung à 12 Beutel à 250 mg, N1 bis 2 Packungen à 24 Beutel à 250 mg, N2)

⁶ Almirall Hermal GmbH nimmt an, dass das 5-Fluorouracil-Arzneimittel Tolak® aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit noch nicht in der Versorgung etabliert ist, sodass dieses zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird.

⁷ Die Zulassung von Imiquimod ist auf immunkompetente Patienten beschränkt, für die andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind [3-5]. Imiquimod ist daher nur für eine eingeschränkte Population und nachrangig einzusetzen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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).

Zu bewertendes Arzneimittel: Tirbanibulin (Klisyri®)

Gemäß Fachinformation soll die Salbe in einer dünnen Schicht auf das Behandlungsareal von bis zu 25 cm² aufgetragen werden. Es wird ein Beutel pro Anwendung für ein Behandlungsareal von maximal 25 cm² verwendet. Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und muss anschließend entsorgt werden [6].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %)

Die Angaben zum Behandlungsmodus basieren auf den Fachinformationen von Diclofenac-ratiopharm® 30 mg/g und Solaraze® 3 % sowie dem Beschluss und den Tragenden Gründen zu Ingenolmebutat. Dementsprechend werden die Produkte zweimal täglich mit jeweils 0,5 g Gel auf eine 5 × 5 cm große Läsionsstelle aufgetragen. Für eine Behandlungsdauer von 60 bis 90 Tagen entspricht das 60 bis 90 g Gel. Für die Behandlung ist somit eine Tube mit 90 g Gel nötig [1, 2, 7, 8].

5-Fluorouracil (5 %)

Für die Festlegung des Verbrauches werden der Beschluss und die Tragenden Gründe zu Ingenolmebutat sowie die Fachinformation zu Efudix® herangezogen [1, 2, 9]: Dort wird für die Behandlungsdauer von 14 bis 28 Tagen von einem Verbrauch von ein bis zwei Tuben à 20 g ausgegangen.

Imiquimod

Zyclara® 3,75 % wird laut Fachinformation einmal täglich mit bis zu zwei Beuteln pro Anwendung vor dem Zubettgehen über zwei Behandlungszyklen von jeweils zwei Wochen, die durch einen zweiwöchigen behandlungsfreien Zeitraum getrennt sind, auf die Haut im betroffenen Behandlungsbereich aufgetragen oder nach Anweisung des Arztes angewendet. Teilweise geleerte Beutel sind zu verwerfen und nicht erneut zu verwenden. Der Behandlungsbereich ist das gesamte Gesicht bzw. die unbehaarte Kopfhaut. Bei einer Behandlungsdauer von 28 bis 56 Behandlungstagen ergeben sich 28 bis 112 Beutel (28 Tage x 1 Beutel bis 56 Tage x 2 Beutel) [5].

Gemäß Fachinformationen zu Aksunim® 50 mg/g und Aldara® 5 % sollen diese Produkte vor dem Zubettgehen aufgetragen (nicht mehr als einmal pro Tag) und ca. acht Stunden lang auf der Haut belassen werden. Es soll ausreichend Creme aufgetragen werden, um den Behandlungsbereich ganz zu bedecken. Die empfohlene Maximaldosis ist der Inhalt eines Beutels. Einmal geöffnete Beutel sollten nicht nochmals verwendet werden. Bei einer Behandlungsdauer von 12 bis 48 Tagen entspricht das 12 bis 48 Beuteln [3, 4].

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tirbanibulin (Klisyri® 10 mg/g) Salbe	PZN: 14036154, 5 Beutel à 250 g AVP: 119,77 €	111,98 € [6,02 € ¹ ; 1,77 € ²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Vorrangig einzusetzende Arzneimittel		
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) (Diclofenac-ratiopharm® 30 mg/g) Gel	PZN: 14164834, Tube à 90 g, N3 AVP: 94,76 €	89,02 € [3,97 € ¹ ; 1,77 € ²]
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) (Solaraze® 3 %) Gel	PZN: 02251775, Tube à 90 g, N3 AVP: 107,77 €	101,41 € [4,59 € ¹ ; 1,77 € ²]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
5-Fluorouracil (5 %) (Efudix® 5 % Kombipackung) ⁸ Creme	PZN: 00980180, Tube à 20 g, N1 AVP: 57,42 €	53,08 € [2,57 € ¹⁾ ; 1,77 € ²⁾]
Nachrangig einzusetzende Arzneimittel mit eingeschränkter Population ⁹		
Imiquimod (Zyclara® 3,75 %) Creme	PZN: 01140430, 28 Beutel à 250 mg, N2 AVP: 162,76 €	140,15 € [8,40 € ¹⁾ ; 1,77 € ²⁾ ; 12,44 € ³⁾]
Imiquimod (Aksunim® 50 mg/g) Creme	PZN: 14235853, 12 Beutel à 250 mg, N1 AVP: 75,09 €	70,28 € [3,04 € ¹⁾ ; 1,77 € ²⁾]
	PZN: 14235876, 24 Beutel à 250 mg, N2 AVP: 133,05 €	125,49 € [5,79 € ¹⁾ ; 1,77 € ²⁾]
Imiquimod (Aldara® 5 %) Creme	PZN: 00111981, 12 Beutel à 250 mg, N1 AVP: 105,58 €	91,84 € [4,49 € ¹⁾ ; 7,48 € ¹⁾ ; 1,77 € ²⁾]
	PZN: 05368673, 24 Beutel à 250 mg, N2 AVP: 164,34 €	143,16 € [7,28 € ¹⁾ ; 12,13 € ¹⁾ ; 1,77 € ²⁾]
¹⁾ Rabatt nach § 130a Abs. 1 und/oder Abs. 3b SGB V (Herstellerrabatt) ²⁾ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag) ³⁾ Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) AVP: Apothekenverkaufspreis = Apothekenabgabepreis; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-10 genannten Präparate aller relevanten Therapien wurden aus dem ABDA-Artikelstamm entnommen.¹⁰ Die

⁸ Almirall Hermal GmbH nimmt an, dass das 5-Fluorouracil-Arzneimittel Tolak® aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit noch nicht in der Versorgung etabliert ist, sodass dieses zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird.

⁹ Die Zulassung von Imiquimod ist auf immunkompetente Patienten beschränkt, für die andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind [3-5]. Imiquimod ist daher nur für eine eingeschränkte Population und nachrangig einzusetzen.

¹⁰ Der ABDA-Artikelstamm liefert i.d.R. alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDATA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

Preisabfragen hieraus erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.08.2021. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte wurden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

Die aufgeführten Abschläge wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt. Es wurden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur die im ABDA-Artikelstamm gelistete und im Verkehr befindliche Packungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, wurden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination und das Original-Produkt herangezogen, um den minimalen bzw. maximalen Verbrauch adäquat abzubilden. Mit den Tabelle 3-10 angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 Fachinformation 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 3.2). 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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				
Tirbanibulin (Klisyri® 10 mg/g) Salbe	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratosen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	–	–
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vorrangig einzusetzende Arzneimittel				
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) (Diclofenac-ratiopharm® 30 mg/g) (Solaraze® 3 %) Gel	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratosen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	–	–
5-Fluorouracil (5 %) (Efudix® 5 % Kombipackung) ¹¹ Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratosen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im	DPD-Enzymaktivität (vor Beginn der Behandlung)	1	1
		topische steroidhaltige Creme (wenn	1	1

¹¹ Almirall Hermal GmbH nimmt an, dass das 5-Fluorouracil-Arzneimittel Tolak® aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit noch nicht in der Versorgung etabliert ist, sodass dieses zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird.

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
	Gesicht oder auf der Kopfhaut	schwere Hautirritationen auftreten)		
Nachrangig einzusetzende Arzneimittel mit eingeschränkter Population ¹²				
Imiquimod (Zyclara® 3,75 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratosen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	–	–
Imiquimod (Aksunim® 50 mg/g) (Aldara® 5 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratosen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	–	–

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten in Ansatz zu bringen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

¹² Die Zulassung von Imiquimod ist auf immunkompetente Patienten beschränkt, für die andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind [3-5]. Imiquimod ist daher nur für eine eingeschränkte Population und nachrangig einzusetzen.

Unter Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel keine zusätzlichen GKV-Leistungen [6]

Für die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich für 5-Fluorouracil (5 %) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen [9]. Gemäß Fachinformation zu Efudix® können schwere Hautirritationen, die während der Efudix® Behandlung auftreten, mit geeigneten topischen steroidhaltigen Cremes behandelt werden. Zur Vereinfachung der Kostendarstellung wird eine Tube einer geeigneten topischen steroidhaltigen Creme angenommen. Bei Patienten mit eingeschränkter Aktivität des Enzyms Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD) besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Stomatitis, Mukositis, Myelosuppression und Neurotoxizität. Daher ist gegebenenfalls die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung mit Efudix® indiziert. Aus Gründen der Vereinfachung wird davon ausgegangen, dass die Enzymaktivität bei jedem Patienten einmal vorgenommen wird.

Für die Therapien Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) und Imiquimod ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen [3-5, 7, 8].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Efudix®	
DPD-Enzymaktivität	EBM-Ziffer 32867 120,00 €
Topische steroidhaltige Creme	Kortikoid-ratiopharm 0,1 % Creme à 20 g, N1 PZN: 04620024, AVP / FB: 14,46 € [0,27 € ¹); 1,77 € ²] 12,42 €
¹) Rabatt nach § 130a Abs. 1 und/oder Abs. 3b SGB V (Herstellerrabatt) ²) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag) AVP: Apothekenverkaufspreis = Apothekenabgabepreis; DPD: Dihydropyrimidin-dehydrogenase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FB: Festbetrag	

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

Für die Prüfung der DPD-Enzymaktivität wird die EBM-Ziffer 32867 „Genotypisierung zur Bestimmung des Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD-)Metabolisierungsstatus vor systemischer Therapie mit 5-Fluorouracil oder dessen Vorstufen gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)“ herangezogen. Die Ziffer ist laut aktuellem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) (3. Quartal 2021) mit 120,00 € bewertet und einmal im Krankheitsfall abrechenbar.

Zur Behandlung von schweren Hautirritationen wird als geeignete topische steroidhaltige Creme eine Tube à 20 g mit dem Wirkstoff Triamcinolon herangezogen, da es sich bei diesem Wirkstoff laut des Arzneiverordnungs-Reports 2020 um das am häufigsten verordnete mittelstark wirksame Kortikosteroid (Gruppe II) handelt [10]. Um die Kosten für eine Tube Creme à 20 g Triamcinolon zu berechnen, wurde eine Packung mit der PZN 04620024 repräsentativ herangezogen. Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Stand ABDA-Artikelstamm: 15.08.2021) belaufen sich hier auf 12,42 €.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tirbanibulin (Klisyri® 10 mg/g) Salbe	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	–

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

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Vorrangig einzusetzende Arzneimittel			
Diclofenac-Hyaluronsäure- Gel (3 %) (Diclofenac-ratiopharm® 30 mg/g) (Solaraze® 3 %) Gel	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen akti- nischen Keratosen (Olsen- Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen an	–
5-Fluorouracil (5 %) (Efudix® 5 % Kombipackung) ¹³ Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen akti- nischen Keratosen (Olsen- Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	DPD-Enzymaktivität (vor Beginn der Behandlung)	120,00 €
		topische steroidhaltige Creme (wenn schwere Hautirritationen auftreten)	12,42 €
Nachrangig einzusetzende Arzneimittel mit eingeschränkter Population ¹⁴			
Imiquimod (Zyclara® 3,75 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen akti- nischen Keratosen (Olsen- Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen an	–
Imiquimod (Aksunim® 50 mg/g) (Aldara® 5 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen akti- nischen Keratosen (Olsen- Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen an	–
DPD: Dihydropyrimidin-dehydrogenase			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die

¹³ Almirall Hermal GmbH nimmt an, dass das 5-Fluorouracil-Arzneimittel Tolak® aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit noch nicht in der Versorgung etabliert ist, sodass dieses zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird.

¹⁴ Die Zulassung von Imiquimod ist auf immunkompetente Patienten beschränkt, für die andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind [3-5]. Imiquimod ist daher nur für eine eingeschränkte Population und nachrangig einzusetzen.

Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tirbanibulin (Klisyri® 10 mg/g) Salbe	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	111,98 € (1 Packung à 5 Beutel à 250 mg)	–	–	111,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Vorrangig einzusetzende Arzneimittel					
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) (Diclofenac-ratiopharm® 30 mg/g) Gel	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	89,02 € (1 Packung à 1 Tube à 90 g, N3)	–	–	89,02 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) (Solaraze® 3 %) Gel	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	101,41 € (1 Packung à 1 Tube à 90 g, N3)	–	–	101,41 €
5-Fluorouracil (5 %) (Efudix® 5 % Kombipackung) ¹⁵ Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	53,08 € – 106,16 € (1 bis 2 Packungen à 1 Tube à 20 g, N1)	132,42 €	–	185,50 € – 238,58 €
Nachrangig einzusetzende Arzneimittel mit eingeschränkter Population ¹⁶					
Imiquimod (Zyclara® 3,75 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	140,15 € – 560,60 € (1 Packung bis 4 Packungen à 28 Beutel à 250 mg, N2)	–	–	140,15 € – 560,60 €

¹⁵ Almirall Hermal GmbH nimmt an, dass das 5-Fluorouracil-Arzneimittel Tolak® aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit noch nicht in der Versorgung etabliert ist, sodass dieses zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird.

¹⁶ Die Zulassung von Imiquimod ist auf immunkompetente Patienten beschränkt, für die andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind [3-5]. Imiquimod ist daher nur für eine eingeschränkte Population und nachrangig einzusetzen.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Imiquimod (Aksunim® 50 mg/g) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	70,28 € – 250,98 € (1 Packung à 12 Beutel à 250 mg, N1 bis 2 Packungen à 24 Beutel à 250 mg, N2)	–	–	70,28 € – 250,98 €
Imiquimod (Aldara® 5 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	91,84 € – 286,32 € (1 Packung à 12 Beutel à 250 mg, N1 bis 2 Packungen à 24 Beutel à 250 mg, N2)	–	–	91,84 € – 286,32 €

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.

Tirbanibulin (Klisyri®) ist indiziert für die Feldtherapie von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut [6]. Die Spanne für die GKV-Zielpopulation von Tirbanibulin wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4

auf 0,70–1,38 Mio. Patienten geschätzt. Von diesen Patienten kommen grundsätzlich alle für eine Therapie mit Tirbanibulin in Betracht.

Der Anteil von Tirbanibulin an den künftigen Verordnungen in dem Anwendungsgebiet unterliegt verschiedenen Faktoren, wie beispielsweise der Zahl der verfügbaren Therapieoptionen, der Verträglichkeit und Kontraindikationen sowie der Patientenpräferenz. Eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile ist im vorliegenden Fall nicht erforderlich, da die Behandlung aktinischer Keratosen grundsätzlich im ambulanten Bereich erfolgt.

Tirbanibulin ist kontraindiziert bei allen Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Klisyri® genannten sonstigen Bestandteile aufweisen.

In beiden in Modul 4 dargestellten Studien (KX01-AK-003 und KX01-AK-004) zeigte Tirbanibulin eine gute Verträglichkeit einhergehend mit einer geringen Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. So wurde nur ein Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet. Dieser wurde nicht in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht. Die Rate an Therapieabbrüchen wird daher als vernachlässigbar betrachtet.

Der künftige Anteil an der Versorgung durch Tirbanibulin wird wesentlich von der aktuellen Versorgungssituation abhängen. Aktuelle Daten des Arzneiverordnungsreports 2020 zu Verordnungszahlen von Arzneimitteln zur Behandlung aktinischer Keratosen zeigen mit großem Abstand die meisten Verordnungen für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Versorgungssituation für die Feldtherapie aktinischer Keratosen 2019 (aus [10])

Arzneimittel der zVT	Verordnete definierte Tagesdosen (in Mio.)	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	11,62	
5-Fluorouracil (5 %) ^a	0,73	0,52 ^b
Imiquimod (3,75 %)	0,30	
Imiquimod (5 %) ^c	2,0	0,42 ^d
<p>a: Fluorouracil 5 % ist neben aktinischen Keratosen auch für die Behandlung von Morbus Bowen sowie für die Behandlung von oberflächlichen Basaliomen bei Erwachsenen zugelassen. Indikationsbezogene Verordnungsdaten zeigen, dass nur ca. 71 % der Verordnungen von Fluorouracil 5 % mit den Indikationen der ICD-10-Ziffern L55-L59 bzw. D00-D09 in Verbindung stehen (IQVIA Diagnosis Monitor [GKV-Verordnungsdaten; MAT 03_2021]).</p> <p>b: Eigene Berechnung unter Berücksichtigung der indikationsbezogenen Verordnungsdaten basierend auf dem IQVIA Diagnosis Monitor (GKV-Verordnungsdaten; MAT 03_2021).</p> <p>c: Imiquimod (5 %) ist im Gegensatz zu Imiquimod (3,75 %) neben aktinischen Keratosen auch für die Behandlung von äußerlichen Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich (Condylomata acuminata) bei Erwachsenen und bei kleinen</p>		

superfiziellen Basalzellkarzinomen (sBCC) bei Erwachsenen zugelassen. Indikationsbezogene Verordnungsdaten zeigen, dass nur ca. 21% der Verordnungen von Imiquimod 5% mit den Indikationen der ICD-10-Ziffern L55-L59 bzw. D00-D09 in Verbindung stehen (IQVIA Diagnosis Monitor [GKV-Verordnungsdaten; MAT 03_2021]).

d: Eigene Berechnung unter Berücksichtigung der indikationsbezogenen Verordnungsdaten basierend auf dem IQVIA Diagnosis Monitor (GKV-Verordnungsdaten; MAT 03_2021).

Tirbanibulin stellt eine wirksame und gut verträgliche Erweiterung des Therapiespektrums dar. Auch das Anwendungsschema von Tirbanibulin ist im Sinne des Patientennutzens einfach und kurz. Ein Marktwachstum ist in diesem etablierten Therapiefeld nicht anzunehmen. Allerdings wird Tirbanibulin zukünftig einen Stellenwert als neue Therapieoption zur Feldtherapie aktinischer Keratosen einnehmen und insbesondere bei Patienten, die eine wirksame, gut verträgliche Therapie mit kurzer Anwendungsdauer benötigen, bisher eingesetzte Arzneimittel teilweise ersetzen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die beschriebenen Unsicherheiten bei der Schätzung der Versorgungsanteile für Tirbanibulin in der Zielpopulation lassen keine Schätzung zu. Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind in Tabelle 3-14 dargestellt und sind in der Kostendarstellung für die gesamte Zielpopulation als maximales Marktpotenzial im Rahmen der GKV anzusehen. In Hinblick der aktuellen Versorgungssituation wird dieses maximale Marktpotenzial als Überschätzung angesehen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). 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 Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diente dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden aus den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt.

Die Preisinformationen wurden für alle Arzneimittel durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms ermittelt (Stand: 15.08.2021). Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe abgestellt und der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM, Stand: 3. Quartal 2021) sowie der ABDA-Artikelstamm (Stand: 15.08.2021) herangezogen.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Die Informationen in Abschnitt 3.3.6 sind zunächst aus der aktuellen Fachinformation von Tirbanibulin entnommen. Die aktuellen Versorgungsanteile wurden aus dem Arzneiverordnungsreports 2020 entnommen. Therapieabbrüche unter der Therapie mit Tirbanibulin stammen den Studienberichten der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 (siehe Modul 4).

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 0 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) (2019): 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 (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21. Februar 2019, [Beschluss wurde aufgehoben]. [Zugriff: 28.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3680/2019-02-21_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum 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 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21. Februar 2019, [Beschluss wurde aufgehoben]. [Zugriff: 28.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5586/2019-02-21_AM-RL-XII_Ingenolmebutat D-378 TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5586/2019-02-21_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_TrG.pdf).
3. Basics GmbH (2018): AKSUNIM[®] 50 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 28.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 4. MEDA AB (1998): Aldara[®] 5 % Creme; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 5. MEDA AB (2012): Zyclara[®] 3,75 % Creme; Fachinformation. Stand: Februar 2018 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 6. Almirall S.A. (2021): Klisyri[®] 10 mg Salbe; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 22.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 7. ratiopharm GmbH (2018): Diclofenac-ratiopharm[®] 30 mg/g Gel; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 8. Almirall S.A. (1998): Solaraze[®] 3% Gel; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 9. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (1975): Efudix[®] 5 % Creme; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 10. Schwabe U, Ludwig W-D (2020): Arzneiverordnungs-Report 2020. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: <https://www.springer.com/de/book/9783662621677>; Datenabruf unter <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.

Aus der Fachinformation für Tirbanibulin ergeben sich folgende relevante Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [1]:

Klisyri® ist angezeigt für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.

Dosierung

Tirbanibulin-Salbe sollte über einen Behandlungszyklus von 5 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich auf das Behandlungsareal im Gesicht oder auf der Kopfhaut aufgetragen werden. Die Salbe sollte in einer dünnen Schicht auf das Behandlungsareal von bis zu 25 cm² appliziert werden.

Wurde eine Dosis vergessen, sollte diese schnellstmöglich nachgeholt und der Behandlungsplan dann wie vorgesehen fortgeführt werden. Die Salbe sollte aber nicht häufiger als einmal täglich aufgetragen werden.

Tirbanibulin-Salbe darf erst angewendet werden, wenn die Haut nach Behandlung mit einem zuvor angewendeten Arzneimittel, Verfahren oder chirurgischen Eingriff abgeheilt ist, und darf nicht auf offene Wunden oder verletzte Haut aufgetragen werden.

Der therapeutische Effekt kann rund 8 Wochen nach Behandlungsbeginn beurteilt werden. Ist das behandelte Areal zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle rund 8 Wochen nach Beginn des Anwendungszyklus oder später nicht vollständig abgeheilt, sollte die Behandlung neu bewertet und überprüft werden.

Es liegen keine klinischen Daten vor für mehr als einen Behandlungszyklus bestehend aus 5 aufeinanderfolgenden Behandlungstagen. Falls ein Rezidiv oder neue Läsionen innerhalb des Behandlungsareals auftreten, sollten andere Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen***Leber- oder Nierenfunktionsstörung***

Tirbanibulin-Salbe wurde nicht bei Patienten mit einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung untersucht. Auf der Grundlage der klinischen Pharmakologie und in-vitro-Studien sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

In der pädiatrischen Population ist die Anwendung von Klisyri in der Indikation aktinische Keratosen nicht relevant.

Art der Anwendung

Tirbanibulin-Salbe ist nur für die äußerliche Anwendung bestimmt. Kontakt mit Augen, Lippen und dem Inneren der Nasenlöcher oder Ohren sollte vermieden werden.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und muss anschließend entsorgt werden.

Die Behandlung sollte von einem Arzt initiiert und überwacht werden.

Vor der Anwendung von Tirbanibulin-Salbe sollte das Behandlungsareal mit Wasser und einer milden Seife gereinigt und dann abgetrocknet werden. Etwas Salbe sollte aus dem Einmalbeutel auf eine Fingerspitze gedrückt werden und eine dünne Schicht gleichmäßig auf das gesamte Behandlungsareal von bis zu maximal 25 cm² aufgetragen werden.

Die Salbe sollte täglich ungefähr zur gleichen Uhrzeit aufgetragen werden. Das behandelte Areal sollte nicht bandagiert oder anderweitig abdeckt werden. Nach der Anwendung von Tirbanibulin-Salbe sollte das behandelte Areal über einen Zeitraum von ca. 8 Stunden nicht gewaschen oder berührt werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums kann das behandelte Areal mit Wasser und gegebenenfalls mit einer milden Seife gewaschen werden.

Vor und direkt nach dem Auftragen der Salbe sollten die Hände mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Tirbanibulin-Salbe ist zur Anwendung im Gesicht oder auf der Kopfhaut bestimmt. Für Informationen zur unsachgemäßen Anwendung, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Unsachgemäße Anwendung***

Ein Kontakt mit den Augen ist zu vermeiden. Tirbanibulin-Salbe kann Augenreizungen hervorrufen. Falls es zu einem versehentlichen Kontakt mit den Augen kommt, sollten die Augen sofort mit reichlich Wasser gespült werden und der Patient sollte so bald wie möglich einen Arzt aufsuchen.

Tirbanibulin-Salbe darf nicht verschluckt werden. Bei versehentlichem Verschlucken der Salbe sollte der Patient reichlich Wasser trinken und einen Arzt aufsuchen.

Tirbanibulin-Salbe darf nicht im Inneren der Nasenlöcher, in den Ohren oder auf den Lippen angewendet werden.

Die Anwendung von Tirbanibulin-Salbe wird erst empfohlen, nachdem die Haut von einer etwaigen vorherigen Behandlung mit einem Arzneimittel oder Verfahren oder einer chirurgischen Behandlung abgeheilt ist. Die Salbe darf nicht auf offene Wunden oder verletzte Haut aufgetragen werden, bei der die Hautbarriere geschädigt ist.

Lokale Hautreaktionen

Nach einer topischen Anwendung von Tirbanibulin-Salbe können lokale Hautreaktionen im Behandlungsareal, einschließlich Erythem, Schuppenbildung/Schuppen, Krustenbildung, Schwellung, Erosion/Ulzeration und Bläschen-/Pustelbildung, auftreten. Der Behandlungseffekt kann eventuell erst angemessen beurteilt werden, wenn die lokalen Hautreaktionen abgeklungen sind.

Sonnenexposition

Aufgrund der Art der Erkrankung ist eine übermäßige Exposition gegenüber Sonnenlicht (einschließlich Höhensonne und Solarium) zu vermeiden oder zu minimieren.

Immunsupprimierte Patienten

Tirbanibulin-Salbe sollte bei immunsupprimierten Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Progressionsrisiko zu Hautkrebs

Veränderungen im Erscheinungsbild der aktinischen Keratose könnten auf eine Progression zu invasivem Plattenepithelkarzinom hindeuten. Eine für aktinische Keratose klinisch atypische Läsion oder ein Verdacht auf eine maligne Erkrankung sollten entsprechend abgeklärt werden.

Propylenglycol

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

In Anbetracht der Applikationsform (topisch), der kurzen Behandlungsdauer (5 Tage), der niedrigen systemischen Exposition (Mittelwert von C_{max} im subnanomolaren Bereich) und der in-vitro-Daten gibt es bei maximaler klinischer Exposition nur ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit Tirbanibulin-Salbe.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tirbanibulin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Die Anwendung von Tirbanibulin-Salbe während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tirbanibulin/die Metaboliten in die Muttermilch übergeht/übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es ist zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tirbanibulin-Salbe verzichtet werden soll/die Behandlung mit Tirbanibulin-Salbe zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine Daten zu der Wirkung von Tirbanibulin-Salbe auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. In einer nichtklinischen Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung bei Ratten ergaben sich Veränderungen, die als Hinweis für eine Fertilitätstoxizität beim Männchen bewertet wurden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tirbanibulin-Salbe hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Eine Überdosierung bei topischer Anwendung von Tirbanibulin-Salbe kann zu einer erhöhten Inzidenz und Schwere lokaler Hautreaktionen führen. Nach topischer Anwendung von Tirbanibulin-Salbe werden aufgrund der geringen systemischen Resorption von Tirbanibulin keine systemischen Anzeichen einer Überdosierung erwartet. Im Fall einer Überdosierung sind die klinischen Symptome zu behandeln.

Für Informationen zur unsachgemäßen Anwendung siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol

Glycerolmonostearat 40–55

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel mit einer inneren Schicht aus linearem Polyethylen niederer Dichte. Jeder Beutel enthält 250 mg Salbe.

Packungen mit 5 Beuteln.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die Beutel sind nach der ersten Anwendung zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Klisyri® unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 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.

In Anhang IID sind nachfolgend genannte „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ genannt [2].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen [3]:

Beschreibung	Fälligkeit
Post-authorisation safety study (PASS): Zur weiteren Untersuchung des Risikos der Progression von aktinischer Keratose (AK) zum Plattenepithelkarzinom der Haut (SCC) in erwachsenen Patienten mit nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratose (AK) behandelt mit Tirbanibulin, muss der Zulassungsinhaber eine multizentrische, randomisierte, prüfarztverblindete aktiv-kontrollierte, parallel-gruppen Phase-IV-Studie M-14789-41 nach einem vereinbarten Prüfprotokoll durchführen und die Ergebnisse vorlegen.	Q2 2026

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Mit der erteilten Zulassung für Klisyri® für die Feldtherapie aktinischer Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut von Erwachsenen wurde die Version 0.7 des RMP genehmigt.

Folgende Sicherheitsbedenken und Risikominimierungsmaßnahmen ergeben sich gemäß EPAR für Klisyri® [3]:

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
keine	-	-
<i>Wichtige potenzielle Risiken</i>		
Hauttumore im Behandlungsareal	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 3	keine
<i>Fehlende Informationen</i>		
keine	-	-

Der Pharmakovigilanzplan sieht eine Studie (M-14789-41) vor, um die Inzidenz invasiver Plattenepithelkarzinome und die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von 10 mg/g Tirbanibulin-Salbe zu untersuchen. Damit wird das potenzielle Risiko von Hauttumoren im Behandlungsareal nach einer Therapie mit Tirbanibulin adressiert und die Sicherheit und Wirksamkeit im Postmarketing-Einsatz untersucht. Das Studienprotokoll soll im 4. Quartal 2021, die Interims-Ergebnisse im 1. Quartal 2024 und der finale Studienbericht im 2. Quartal 2026 eingereicht werden.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Als Informationsquelle wurde die aktuelle Fachinformation und Produktinformation von Klisyri® und der EPAR verwendet.

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. Almirall S.A. (2021): Klisyri® 10 mg Salbe; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 22.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Almirall S.A. (2021): ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS: Klisyri 10 mg/g Salbe. [Zugriff: 22.07.2021]. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/klisyri-epar-product-information_de.pdf.

3. European Medicines Agency (EMA) (2021): Klisyri: EPAR - Public Assessment Report. [Zugriff: 22.07.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/klisyri-epar-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Klinische Überwachung	„Der therapeutische Effekt kann rund 8 Wochen nach Behandlungsbeginn beurteilt werden. Ist das behandelte Areal zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle rund 8 Wochen nach Beginn des Anwendungszyklus oder später nicht vollständig abgeheilt, sollte die Behandlung neu bewertet und überprüft werden.“ (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Tirbanibulin (Klisyri®) hat den Stand Juli 2021 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Es wurden keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen identifiziert, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM (Stand: 3. Quartal 2021) abgebildet sind. Demzufolge fallen im Rahmen der Anwendung von Klisyri[®] gegenwärtig keine weiteren ärztlichen Leistungen an [2].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM Version (3. Quartal 2021) herangezogen [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Almirall S.A. (2021): Klisyri[®] 10 mg Salbe; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 22.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2021. [Zugriff: 22.07.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf.