

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Januar 2019 (BAnz AT 08.03.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Ingenolmebutat in der Fassung des Beschlusses vom 4. Juli 2013 (BAnz AT 01.08.2013 B5) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ingenolmebutat wie folgt ergänzt:

Ingenolmebutat

Beschluss vom: 21. Februar 2019

In Kraft getreten am: 21. Februar 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. November 2012):

Picato® ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

b) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-55) sowie aus dem Addendum des IQWiG (A19-02), sofern nicht anders indiziert.

Studie LP0041-1120: RCT Ingenolmebutat 0,015 % vs. Diclofenac-Hyaluronsäure 3 %

Studie LP0041-1120	Ingenolmebutat		Diclofenac-Hyaluronsäure		Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamtmortalität	247	0 (0)	234	2 (0,9)	0,19 [0,01; 3,93]; 0,155

Studie LP0041-1120	Ingenolmebutat		Diclofenac-Hyaluronsäure		Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität					
vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17	255	115 (45,1)	247	58 (23,5)	1,92 [1,48; 2,50]; < 0,001
vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 8 (ergänzend dargestellt)	255	88 (34,5)	nicht erhoben		---
Rezidiv zu Woche 17 (ergänzend dargestellt)	88 ^b	23 (26,1) ^c	nicht erhoben		---
Morbidität					
Plattenepithelkarzinom der Haut	Keine verwertbaren Daten ^d				
partielle Abheilung ^e zu Woche 17	255	176 (69,0)	247	107 (43,3)	1,59 [1,35; 1,88]; < 0,001 ^a

Studie LP0041-1120	Ingenolmebutat			Diclofenac-Hyaluronsäure			Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Reduktion der Anzahl der Läsionen % [95 %-KI]	N'	Werte Studienbeginn MW (SD)	Reduktion der Anzahl der Läsionen % [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ⁹
Morbidität							
Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen zu Woche 17 ^h	255	6,12 (1,26)	77,2 [73,0; 80,8]	246	5,96 (1,25)	57,7 [52,4; 62,5]	0,52 [0,42; 0,63]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Keine Daten erhoben							

Studie LP0041-1120	Ingenolmebutat		Diclofenac-Hyaluronsäure		Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	247	122 (49,4)	234	95 (40,6)	-
SUEs	247	9 (3,6)	234	10 (4,3)	0,85 [0,35; 2,06]; 0,776
Abbruch wegen UEs	Keine verwertbaren Daten ⁱ				
Reaktion an Applikationsstelle (UE)	247	59 (23,9)	234	45 (19,2)	1,24 [0,88; 1,75]; 0,248

- a: p-Wert: eigene Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994]).
- b: Der Wert beschreibt die Gesamtheit aller Patientinnen und Patienten, welche zu Woche 8 läsionsfrei waren und so ein Rezidiv bis zu Woche 17 entwickeln konnten.
- c: Eigene Berechnung des IQWiG. Für 1 Patientin oder Patient ohne sichtbare Läsionen nach Woche 8 lagen zu Woche 17 keine Werte vor. Gemäß der BLOCF-Ersetzung ging sie oder er als Patientin bzw. Patient mit Rezidiv in die Auswertung ein.
- d: Aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen und unzureichender Information zur Lokalisation der Plattenepithelkarzinome während des Beobachtungszeitraumes sind die Daten zu dem Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut nicht verwertbar (zur Begründung siehe IQWiG-Nutzenbewertung).
- e: $\geq 75\%$ ige Rückbildung aller aktinischen Keratosen an der Behandlungsfläche
- f: Bei 1 Patientin bzw. 1 Patienten fehlten die Angaben zur Anzahl der Läsionen zu Studienbeginn. Sie bzw. er wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt.
- g: negatives Binomial-Regressionsmodell, adjustiert bezüglich Behandlung und anatomischer Lage der Läsionen als feste Effekte und Studienzentrum als zufälliger Effekt und log (Anzahl der Läsionen zu Baseline) als Offset.
- h: Ergebnis der vom pU im Modul 4 A vorgelegten Kleinste-Quadrate-Schätzung für die Mittelwertdifferenz (LS-MD) aus einem nicht näher spezifizierten Modell: $-19,62 [-25,49; -13,75]$, $p < 0,001$, Hedges' g: $-0,57 [-0,75; -0,40]$.
- i: Vorliegende Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs sind wegen deutlich unterschiedlicher Applikationsdauern von Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure nicht verwertbar (zur Begründung siehe IQWiG-Nutzenbewertung).

Verwendete Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

b) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten

Es liegen keine relevanten Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (a + b)

ca. 990.000 bis 1.114.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Picato® (Wirkstoff: Ingenolmebutat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2019):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ingenolmebutat, topisch	94,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %), topisch	88,96 €
5-Fluorouracil (5-FU; 5%), topisch	51,77 € - 103,54 €
(chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen ²	keine Angabe möglich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ingenolmebutat, topisch	94,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %), topisch	88,96 €
5-Fluorouracil (5-FU; 5%), topisch	51,77 € - 103,54 €
(chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen ²	keine Angabe möglich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Die Kryotherapie ist mit der Versicherten-/Grundpauschale abgegolten.

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Februar 2019 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 28. Februar 2022 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben