



## **Ingenolmebutat**

Beschluss vom: 21. Februar 2019  
In Kraft getreten am: 21. Februar 2019  
BAnz AT 20.03.2019 B2

gültig bis: 28.02.2022

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. November 2012):**

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

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

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:<sup>1</sup>**

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

<sup>1</sup> 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	
	Endpunktkategorie	Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N
<b>Mortalität</b>						
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	
	Endpunktkategorie	Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N
<b>Morbidity</b>						
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 <sup>b</sup>	23 (26,1) <sup>c</sup>	nicht erhoben		---
<b>Morbidity</b>						
Plattenepithel- karzinom der Haut		Keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>				
partielle Abheilung <sup>e</sup> zu Woche 17		255	176 (69,0)	247	107 (43,3)	1,59 [1,35; 1,88]; < 0,001 <sup>a</sup>

Studie LP0041-1120	Ingenolmebutat			Diclofenac-Hyaluronsäure			Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Reduktion der Anzahl der Läsionen % [95 %-KI]	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Reduktion der Anzahl der Läsionen % [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup>
<b>Morbidität</b>							
Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen zu Woche 17 <sup>h</sup>	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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
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 <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
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 <sup>i</sup>				
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](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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	keine Angabe möglich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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