



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.

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 | |
|-----------------------|-------------------|----------|------------------------------|------------------------------------|--|-----------------------------|
| | Endpunktkategorie | Endpunkt | N | Patienten mit Ereignis n (%) | | N |
| 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 | |
|--|-------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|--|--|
| | Endpunktkategorie | Endpunkt | N | Patienten mit Ereignis n (%) | | N |
| Morbidity | | | | | | |
| 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 | | --- |
| Morbidity | | | | | | |
| Plattenepithel- karzinom 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 | | | Ingenol- mebutat vs. Diclofenac- Hyaluron- säure |
|---|----------------|--|---|------------------------------|--|---|--|
| | N | Werte Stu- dien- beginn MW (SD) | Reduk- tion der Anzahl der Läsionen % [95 %-KI] | N ^f | Werte Stu- dien- beginn MW (SD) | Reduk- tion der Anzahl der Läsionen % [95 %-KI] | Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^g |
| 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-Steuer: 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-Steuer: 1. Februar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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