

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ingenolmebutat Gel (Picato[®])

LEO Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.01.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Ergebnisse der gepoolten Analysen zum medizinischen Nutzen von Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel.....	14
Tabelle 1-9: Ergebnisse der Meta-Analysen zum medizinischen Nutzen von Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel.....	16
Tabelle 1-10: Ergebnisse der indirekten Vergleiche von Ingenolmebutat Gel vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %).....	18
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Zusammenfassung der Endpunkte mit Ausmaß des Zusatznutzens	21
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Realistische Prognose der Anzahl von mit Ingenolmebutat Gel behandelten GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2013 (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	32
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	35
Tabelle 1-20: Realistische Prognose der Jahrestherapiekosten für Ingenolmebutat Gel für den Anteil Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) im Jahr 2013.....	36

Tabelle 1-21: Realistische Prognose der Jahrestherapiekosten für Ingenolmebutat Gel im Jahr 2013 (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	37
Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	40

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AK	Aktinische Keratosen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (engl. European Public Assessment Report)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
LSR	lokale Hautreaktion (engl. local skin response)
nicht-HK/HT	nicht-hyperkeratotische, nicht-hypertrophe
PKC	Proteinkinase C
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	LEO Pharma GmbH
Anschrift:	Frankfurter Straße 233, A3 63263 Neu-Isenburg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Hans Joachim Hutt
Position:	Director Governmental Affairs
Adresse:	Frankfurter Straße 233, A3 63263 Neu-Isenburg
Telefon:	(0049) 61 02 – 201 251
Fax:	(0049) 61 02 - 201 200
E-Mail:	hans.hutt@leo-pharma.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	LEO Pharma A/S
Anschrift:	Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dänemark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ingenolmebutat
Markenname:	Picato[®]
ATC-Code:	D06BX02

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ingenolmebutat Gel (Picato[®]) wurde zur topischen Behandlung Aktinischer Keratosen entwickelt. Der Wirkstoff, gewonnen aus der Pflanze Euphorbia Peplus, verfügt über einen neuartigen dualen Wirkmechanismus. Untersuchungen zeigen, dass höhere Konzentrationen (in der oberen Epidermis) v.a. in proliferierenden und transformierten Keratinozyten rasch eine Nekrose auslösen, welche durch Ca²⁺-Freisetzung aus dem endoplasmatischen Reticulum mit nachfolgendem Mitochondrienuntergang gekennzeichnet ist. Geringere Konzentrationen (in basaler Epidermis und oberer Dermis) führen zu einer Immunantwort durch Aktivierung von Proteinkinase-Isoformen (insb. Proteinkinase C (PKC) delta) mit nachfolgender Zytokinfreisetzung, Aktivierung von Endothelzellen und Infiltration von Neutrophilen. Die PKC-abhängige Freisetzung von Tumornekrosefaktor-alpha führt zusätzlich zur Apoptose von Tumorzellen. Die provozierte lokale Entzündungsreaktion klingt nach 1-2 Wochen wieder ab.

Ferner zugelassen sind 5-Fluorouracil (5-FU), Imiquimod und Diclofenac. Die zytostatische Wirkung von 5-FU beruht auf einer Blockierung der DNA Synthese durch Hemmung der Thymidylat-Synthetase. Imiquimod provoziert eine Entzündungsreaktion durch Bindung an den Toll-like-Rezeptor 7 und somit die Stimulation intrazellulärer Zytokinbildung. Der Wirkmechanismus von Diclofenac ist nicht genau bekannt, kann aber mit der Hemmung des Cyclooxygenase Stoffwechselweges zusammenhängen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Leitlinien nennen zudem Retinoide, welche immunmodulierend wirken und eine erhöhte Zellproliferation durch Blockade von Aktivatorprotein-1 senken.

Die photodynamische Therapie basiert auf selektiver Destruktion von epidermal und subepidermal gelegenen Hauttumorzellen durch eine lichtaktivierbare Substanz unter Anwesenheit von Sauerstoff.

Des Weiteren stehen ablativ Therapien wie chirurgische Exzision, Kürettage und Kryotherapie zur Verfügung.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ingenolmebutat Gel (Picato [®]) ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen. Für die Lokalisation Gesicht und Kopfhaut: Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®]) Für die Lokalisation Stamm und Extremitäten: Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato [®])	15.11.2012	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Es liegt kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet vor.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen (alle Lokalisationen)	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®])

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) benannte im Beratungsgespräch vom 01.03.2012 Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-FU in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Hieraus sollte der pharmazeutische Unternehmer (pU) eine ZVT auswählen.

Der pU entschied sich für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) aufgrund folgender Gründe:

Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3%) ist ebenso wie Ingenolmebutat Gel eine topische feldgerichtete AK Therapie. Es wurde 1998 in Deutschland zugelassen und ist eine in der Praxis etablierte, häufig verwendete, standardisierte und in der deutschen S1 Leitlinie mit höchstem Empfehlungsgrad A und höchster Beweisqualität I eingestufte Therapieoption.

Die topische Therapie 5-FU (5 %) wurde aufgrund der laut S1 Leitlinie geringeren Evidenzlage im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Beweisqualität II vs.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beweisqualität I) und wegen des deutlich höheren Nebenwirkungspotentials nicht als ZVT gewählt.

5-FU (5mg / g entspricht 0,5 %) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) ist seit Juli 2011 in Deutschland auf dem Markt. Laut Fachinformation trägt es die Merkmale einer läsionsgerichteten Therapie (Behandlung der Läsion und maximal 0,5 cm der die Läsion umgebenden gesunden Haut) und hat im Gegensatz zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Einschränkungen bezüglich der Patientengruppe (nur bei immunkompetenten Patienten). Aufgrund dieser Einschränkungen und fehlender Daten zur Behandlung am Körper wurde 5-FU (5 mg / g) in Kombination mit Salicylsäure (100 mg / g) nicht als ZVT gewählt.

Die Kryotherapie ist ein physikalisches, läsionsgerichtetes Verfahren und stellt keine standardisierte Therapieform dar. Aus diesem Grund hat der pU Kryotherapie nicht als ZVT ausgewählt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Medizinischer Nutzen

Der spezifische medizinische Nutzen von Ingenolmebutat Gel im Vergleich zum Vehikelgel zeigt sich insbesondere in der Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten gemessen an der vollständigen und partiellen Abheilungsrate der AK, der prozentualen Veränderung der Anzahl der AK Läsionen sowie an der verbesserten Rezidivrate (Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9). Die kurze Anwendungsdauer, das geringe Nebenwirkungspotential, die nachweislich im Laufe der Therapie verbesserte Lebensqualität und Patientenzufriedenheit weisen zudem auf den medizinischen Nutzen hin. Die meisten therapiebedingten lokalen Hautreaktionen (LSR) waren bei Studienende wieder abgeklungen (Tabelle 1-9). Die Ergebnisse stammen aus 5 RCTs (randomisierte kontrollierte Studie) und 2 Follow-up Studien. Meta-Analysen wurden berechnet, wenn keine gepoolten Analysen vorlagen.

Tabelle 1-8: Ergebnisse der gepoolten Analysen zum medizinischen Nutzen von Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel

Endpunkt	Gesicht und Kopfhaut			Stamm und Extremitäten		
	Ingenolmebutat 150 Mikrogramm/g [95 %-KI]	Vehikelgel [95 %-KI]	p-Werte	Ingenolmebutat 500 Mikrogramm/g [95 %-KI]	Vehikelgel [95 %-KI]	p-Werte
Vollständige Abheilungsrate (%) ^a	43,0 [37,4; 48,8]	4,3 [2,3; 7,2]	nicht vor- handen	34,1 [27,9; 40,6]	4,7 [2,4; 8,3]	< 0,001
Partielle Abheilungsrate (%) ^b	64,7 [59,1; 70,1]	7,9 [5,1; 11,6]	nicht vor- handen	49,1 [42,4; 55,8]	6,9 [4,0; 11,0]	< 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Ingenolmebutat 150 Mikrogramm/g MW ^e (SD)	Vehikelgel MW ^e (SD)	p-Werte	Ingenolmebutat 500 Mikrogramm/g MW ^e (SD)	Vehikelgel MW ^e (SD)	p-Werte
Skindex-16^c - Tag 8						
„Emotions“	-13,1 (26,1)	-12,2 (16,9)	0,6392	-11,5 (26,2)	-14,1 (21,6)1	0,2725
„Functioning“	2,6 (19,2)	-2,3 (9,3)	0,0002	-1,7 (15,3)	-2,4 (15,4)	0,6602
„Symptoms“	14,3 (27,4)	-6,6 (13,5)	< 0,0001	13,9	-6,8	< 0,0001

Skindex-16^c - Tag 29

„Emotions“	-27,4 (24,6)	-13,1 (18,9)	< 0,0001	-20,8 (26,1)	-16,6 (23,0)	0,0815
„Functioning“	-7,1 (14,4)	-2,5 (8,4)	< 0,0001	-7,5 (18,0)	-3,0 (13,2)	0,0039
„Symptoms“	-14,2 (21,6)	-6,2 (14,1)	< 0,0001	-8,7 (18,1)	-6,3 (15,6)	0,1381

Skindex-16^c - Tag 57

„Emotions“	-27,3 (24,6)	-11,5 (19,7)	< 0,0001	-20,2 (26,0)	-15,2 (24,2)	0,0397
„Functioning“	-6,6 (13,7)	-1,6 (10,1)	< 0,0001	-7,0 (17,9)	-3,2 (14,9)	0,0165
„Symptoms“	-14,3 (21,2)	-4,1 (15,2)	< 0,0001	-8,8 (20,1)	-5,6 (17,2)	0,0731

TSQM^d - Tag 57

Wirksamkeit	76,0 (23,8)	37,4 (29,8)	< 0,0001	70,2 (23,8)	41,3 (30,9)	< 0,0001
Nebenwirkungen	94,3 (12,7)	99,5 (5,5)	< 0,0001	94,2 (13,8)	99,8 (2,4)	< 0,0001
Anwenderfreundl.	84,4 (13,9)	81,5 (16,4)	0,0281	84,5 (14,2)	83,3 (15,6)	0,3809
Gesamtzufriedenh.	77,1 (22,9)	38,8 (30,9)	< 0,0001	71,5 (25,0)	41,6 (33,2)	< 0,0001

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Skindex-16: Lebensqualitätsfragebogen;

TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - Fragebogen zur Patientenzufriedenheit

a: Vollständige Abheilungsrate: Anteil der Patienten, die an Tag 57 keine klinisch sichtbaren nicht-hyperkeratotische/ nicht-hypertrophe (nicht-HK/HT) AK Läsionen im Behandlungsbereich mehr hatten.

b: Partielle Abheilungsrate: Anteil der Patienten, die an Tag 57 eine mindestens 75 %-ige Reduktion der Anzahl der klinisch sichtbaren (nicht-HK/HT) AK Läsionen im Behandlungsbereich im Vergleich zu Baseline hatten.

c: Differenz zu Baseline: Score 0-100, höhere Werte bedeuten einen größeren (negativen) Einfluss auf die Lebensqualität;

d: Mittelwert an Tag 57; Score 0-100, höhere Werte weisen auf eine höhere Zufriedenheit hin;

e: dem MW des Skindex-16 liegt die Differenz zu Baseline zugrunde, dem MW des TSQM liegt der MW an Tag 57 zugrunde

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse der Meta-Analysen zum medizinischen Nutzen von Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel

Endpunkt	Gesicht und Kopfhaut Schätzer [95 %-KI]	Stamm und Extremitäten Schätzer [95 %-KI]
Prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK Läsionen ^a	-57,88 [-63,12; -52,65]	-48,68 [-63,68; -33,69]
LSR-Score ^b	-0,40 [-0,93; 0,12]	0,05 [-0,17; 0,27]
Skindex-16 ^c - Tag 8		
„Emotions“	0,14 [-2,86; 3,14]	n.b.
„Functioning“	3,06 [-0,75; 6,87]	n.b.
„Symptoms“	14,84 [1,37; 28,32]	n.b.
Skindex-16 ^c - Tag 29		
„Emotions“	-9,67 [-19,33; -0,01]	n.b.
„Functioning“	-3,25 [-5,75; -0,75]	n.b.
„Symptoms“	-5,43 [-10,93; 0,08]	n.b.
Skindex-16 ^c - Tag 57		
„Emotions“	-10,14 [-21,98; 1,70]	n.b.
„Functioning“	-3,64 [-6,22; -1,06]	n.b.
„Symptoms“	-6,75 [-14,41; 0,91]	n.b.
TSQM ^d - Tag 57		
Wirksamkeit	37,56 [33,00; 42,12]	n.b.
Nebenwirkungen	-5,42 [-7,45; -3,40]	n.b.
Anwenderfreundlichkeit	2,21 [-0,95; 5,38]	n.b.
Gesamtzufriedenheit	37,89 [33,47; 42,30]	n.b.
KI: Konfidenzintervall; LSR: Lokale Hautreaktion; n.b.: nicht berechnet; Skindex-16: Lebensqualitätsfragebogen; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - Fragebogen zur Patientenzufriedenheit a: Prozentuale Veränderung der Anzahl an nicht-kyperkeratotischen/hypertrophen AK Läsionen am Tag 57 im Vergleich zu Baseline b: LSR-Score umfasst 6 Hautreaktionen, die jeweils von 0 bis 4 bewertet werden c: Veränderung zu Baseline; Score 0-100, höhere Werte bedeuten einen größeren (negativen) Einfluss auf die Lebensqualität d: Mittelwert an Tag 57: Score 0-100, höhere Werte weisen auf eine höhere Zufriedenheit hin		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel in allen Wirksamkeitsendpunkten besser und klinisch bedeutsamer war als mit dem Vehikelgel. Die Patientenzufriedenheit war mit Ingenolmebutat Gel in den meisten Fällen signifikant besser als mit dem Vehikelgel. Die Lebensqualität verbesserte sich bis Tag 57 für Ingenolmebutat Gel im Vergleich zu Vehikelgel, mitunter bereits ab Tag 29.

In den Studien an Gesicht und Kopfhaut war der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UEs) mit Ingenolmebutat Gel (28,2 bis 68,8 %) höher als mit Vehikelgel (18,2 bis 23,0 %). In Studien an Stamm und Extremitäten berichteten mit Ingenolmebutat Gel vergleichbar viele Patienten UEs im Vergleich zu Vehikelgel (32,0 vs. 28,7 %; 35,0 vs. 25,2 %). Schwerwiegende UEs (SUE) (Patientenanteil: 0,7 bis 3,1 % vs. 0 bis 2,3 %) und UEs, die zum Therapieabbruch führten (Patientenanteil: 0 bis 1,4 % vs. 0 bis 0 %), traten in allen Studien sehr selten auf und wurden in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig gemeldet.

Im Vergleich zwischen Ingenolmebutat Gel und Vehikelgel ließen sich keine relevanten Unterschiede in den lokalen Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen, Narbenbildung) feststellen.

Wird durch die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel an Gesicht und Kopfhaut vollständige Abheilung erreicht, ist die Rezidivrate nach einem Follow up von 12 Monaten um ca. 20 % besser, als bei den Patienten, die mit dem Vehikelgel alleine eine vollständige Abheilung erreicht hatten (53,9 % für Ingenolmebutat Gel versus 72,2 % für Vehikelgel). Bei der Behandlung an Stamm und Extremitäten waren es sogar 30 % (50,0% vs. 80,0%).

Medizinischer Zusatznutzen

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens erfolgte anhand des indirekten Vergleichs von Ingenolmebutat Gel mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) und aus den Studienberichten direkt abgeleiteten Vergleichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1-10 dargestellt.

Es kann insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen medizinischer Zusatznutzen gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ergebnisse der indirekten Vergleiche von Ingenolmebutat Gel vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)

Endpunkt	Gesicht und Kopfhaut	Stamm und Extremitäten	alle Läsionen
	Schätzer ^c [95 %-KI]	Schätzer ^c [95 %-KI]	Schätzer ^c [95 %- KI]
Vollständige Abheilungsrate ^a	-0,08 [-0,26; 0,10]	-0,06 [-0,29; 0,41]	nicht durchgeführt
Partielle Abheilungsrate ^b	0,05 [-0,12; 0,22]	-0,10[-0,31; 0,11]	-0,02 [-0,20; 0,16]
Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	0,29 [0,02; 3,38]	0,33 [0,04; 3,07]	0,34 [0,05; 2,30]
Rate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter unerwünschter Ereignisse	0,03 [0,001; 1,112]	0,03 [0; 2,254]	0,015 [0; 0,47]
KI: Konfidenzintervall a Vollständige Abheilungsrate :Schätzer ist die Risikodifferenz des Anteil der Patienten, die an Tag 57 keine klinisch sichtbaren nicht-hyperkeratotischen/nicht-hypertrophen (nicht-HK/HT) AK Läsionen im Behandlungsbereich mehr hatten; b Partielle Abheilungsrate: Schätzer ist die Risikodifferenz des Anteil der Patienten, die an Tag 57 eine mindestens 75 %-ige Reduktion der Anzahl der klinisch sichtbaren nicht-HK/HT AK Läsionen im Behandlungsbereich im Vergleich zu Baseline hatten; c Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse / Rate der Therapieabbrüche: Schätzer ist das Relative Risiko			

Für die Endpunkte vollständige und partielle Abheilungsrate konnte anhand des indirekten Vergleichs kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionen nachgewiesen werden. Wird die Abheilungsrate in einen zeitlichen Bezug gesetzt, zeigt sich unter der Annahme einer - aus medizinischer Sicht plausiblen - konstanten Abheilungsrate, dass mehr als doppelt so viele Patienten (2,1) mit Ingenolmebutat Gel eine vollständige Abheilung nach 57 Tagen erreichen als mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %). Somit verkürzt sich die Dauer der Abheilung ab Therapiebeginn um ca. die Hälfte.

Ingenolmebutat Gel zeichnet sich im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) durch eine stark verkürzte Anwendungsdauer (20-45-fach) der medikamentösen Intervention aus. Dies geht einher mit einer entsprechend geringen Substanzbelastung für den Patienten.

Die Therapieabbruchrate aufgrund therapiebedingter UEs ist - basierend auf dem indirekten Vergleich - in der Gesamtbewertung für alle Lokalisationen statistisch signifikant niedrigerer bei Ingenolmebutat Gel. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass dies unter den Bedingungen des Praxisalltags nach Zulassung einen positiven Effekt auf die Wirksamkeit und damit auf die tatsächlichen Abheilungsraten haben wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Rate der SUEs wird aufgrund der sehr geringen Fallzahlen die statistische Signifikanz im indirekten Vergleich zwar nicht erreicht, aber es besteht ein 3-fach geringeres Risiko. Dieser Effekt ist so stark ausgeprägt, dass er als beträchtlich eingestuft werden kann.

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen für die Lokalisationen: Gesicht und Kopfhaut, Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®])	Ja
	Stamm und Extremitäten, Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato [®])	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Alle Nachweise von Nutzen und Zusatznutzen beruhen auf Studien der höchsten Evidenzklasse (randomisierte kontrollierte doppelblinde Studien). Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studien, die Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) direkt vergleichen, existieren bislang nicht. Die Durchführung doppelt verblindeter Vergleichsstudien mit geringem Verzerrungspotential von Ingenolmebutat Gel mit derzeit auf dem Markt befindlichen Therapieoptionen ist grundsätzlich schwierig, da sich sowohl die Therapieregime als auch die unterschiedlichen Zeitpunkte der Evaluierung der Wirksamkeit zwischen den Therapien stark unterscheiden.

Bezüglich dieses Punktes hat der pU daher einen Scientific Advice des Committee for Medicinal Products for Human Use der Europäischen Arzneimittel-Agentur angefordert. In diesem wird die methodische Schwierigkeit eines direkten Vergleichs bestätigt. Die Durchführung von Vehikel-kontrollierten Studien wird als akzeptabel anerkannt, sofern diese zukünftig durch eine unverblindete Vergleichsstudie mit einer etablierten Therapie unterstützt werden, auch wenn die entsprechende Studie ein hohes Verzerrungspotential haben könnte. Eine Studie im Vergleich zu Imiquimod 5 % wurde daher vom pU initiiert, es liegen aber noch keine Ergebnisse vor. Imiquimod 5 % ist überdies keine der vom G-BA genannten ZVTs. Vor diesem Hintergrund sieht der pU einen indirekten Vergleich auf der Basis von doppelt verblindeten RCTs als sehr relevant für die Zusatznutzenbewertung von Ingenolmebutat Gel im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) an.

Die Vehikel der topischen Präparate können sich sowohl in ihrer chemischen Zusammensetzung unterscheiden als auch eine eigene Wirksamkeit besitzen. Diese Situation liegt ebenfalls für Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vor. Daten zu direkten Vergleichen der beiden Vehikelgele untereinander oder zu Placebo liegen nicht vor.

Der indirekte Vergleich beruht daher auf der Verkettung direkter Vergleiche ohne gemeinsamen Komparator und berücksichtigt folgende 4 Anwendungen t: Ingenolmebutat Gel, Vehikelgel, Hyaluronsäure Gel (3 %) und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (2,5 %).

Evidenzklasse und Studienqualität

Alle Nachweise zu Ingenolmebutat Gel beruhen auf RCT Studien der höchsten Evidenzklasse mit hoher Qualität und geringem Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene. Die Ergebnisse zu Ingenolmebutat Gel sind auf dem Evidenzlevel Ia einzustufen, da zusätzlich gepoolte Analysen und Meta-Analysen auf Grundlage von mindestens 2 RCTs gerechnet wurden.

Die Studien zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) sind ebenfalls doppelblinde RCTs, jedoch mit hohem, endpunktübergreifendem und für alle Endpunkte endpunktspezifischem Verzerrungspotential. Durch die Darstellung der Food and Drug Administration (FDA), die eine Reanalyse der primären Endpunktergebnisse der Studiendaten zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vorgenommen hat, ergibt sich das Bild, dass die Unklarheiten jedoch gering sind und damit die Daten insgesamt sehr robust. Daher wird die Studienqualität trotz des hohen Verzerrungspotentials als befriedigend anstatt gering eingestuft. Die Evidenz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Studien ist auf dem Level Ib einzustufen. Alle herangezogenen Endpunkte sind unmittelbar patientenrelevant.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Ergebnissicherheit)

Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel ist daher unter Berücksichtigung der Aspekte Studienqualität, Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe Ia und für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) auf Evidenzstufe Ib als sehr hoch einzuschätzen und es ergibt sich durch eine hohe Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs ein Hinweis als Maß für die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens.

Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Die Zusammenfassung der Einzelergebnisse mit ihrer Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens findet sich in Tabelle 1-12. Insgesamt liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

Tabelle 1-12: Zusammenfassung der Endpunkte mit Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens	Einzelergebnisse
AK an Gesicht und Kopfhaut	beträchtlich	Verringerung der Therapieabbruchrate um das 33-fache (RR: 0,03, KI: 0,001; 1,11); aufgrund der Effektstärke ist das Signifikanzniveau vernachlässigbar
	beträchtlich	Verringerung der SUEs um mehr als das Dreifache (RR: 0,29, KI: 0,02; 3,38, das KI ist aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant)
	beträchtlich	Verkürzung der Krankheitsdauer, da Verkürzung der Abheilungsdauer um das 1,8-fache ab Therapiebeginn: Knapp doppelt so viele Patienten erfahren nach 57 Tagen mit Ingenolmebutat Gel eine vollständige Abheilung als mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3%)
	nicht quantifizierbar	Verbesserte Abheilung aufgrund weniger Therapieabbrüche in der tatsächlich zu erwartenden klinischen Praxis
	Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht quantifizierbar; im Vergleich zu Vehikel: medizinischer Nutzen	Geringere Rezidivrate von 53,9 % (KI: 44,3; 63,5) für Ingenolmebutat Gel versus 72,2 % (KI: 40,5; 103,9) für Vehikelgel:
nicht quantifizierbar	Verringerte Substanzbelastung durch kürzere medikamentöse Anwendungsdauer	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>Im Vergleich zur ZVT nicht quantifizierbar; im Vergleich zu Vehikel: patientenrelevanter Nutzen</p> <p>Im Vergleich zur ZVT nicht quantifizierbar; im Vergleich zu Vehikel: patientenrelevanter Nutzen</p> <p>erheblich</p>	<p>Verbesserte Lebensqualität gemessen am</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skindex-16 um 3,64 Punkte in der Skala „Functioning“ im Vergleich zum Vehikel: <p>Höhere Patientenzufriedenheit, gemessen am</p> <ul style="list-style-type: none"> • TSQM um das 2-fache (37,6 Punkte) im Vergleich zum Vehikel für die Patientenzufriedenheit in Bezug auf Wirksamkeit und um das 2-fache (37,9 Punkte) in Bezug auf die Gesamtzufriedenheit. <p>Kürzere medikamentöse Anwendungsdauer um das 20 bis 30-fache im Vergleich zu Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %)</p>
AK an Stamm und Extremitäten	<p>beträchtlich</p> <p>beträchtlich</p> <p>beträchtlich</p> <p>nicht quantifizierbar</p> <p>Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht quantifizierbar; im Vergleich zu Vehikel: medizinischer Nutzen</p> <p>nicht quantifizierbar</p> <p>Im Vergleich zur ZVT nicht quantifizierbar; im Vergleich zu Vehikel: patientenrelevanter Nutzen</p>	<p>Verringerung der Therapieabbruchrate um das 33-fache (RR: 0,03, [KI: 0; 2,25]; aufgrund der Effektstärke ist das Signifikanzniveau vernachlässigbar)</p> <p>Verringerung der SUEs um das Dreifache (RR: 0,33, [KI: 0,04; 3,07], das KI ist aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant)</p> <p>Verkürzung der Krankheitsdauer, da Verkürzung der Abheilungsdauer um das 2,4-fache ab Therapiebeginn: Mehr als doppelt so viele Patienten erfahren nach 57 Tagen mit Ingenolmebutat Gel eine vollständige Abheilung als mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel [3%])</p> <p>Verbesserte Abheilung aufgrund weniger Therapieabbrüche in der tatsächlich zu erwartenden klinischen Praxis</p> <p>Geringere Rezidivrate von 50,0 % (KI: 34,1; 65,9) für Ingenolmebutat Gel versus 80,0 % (KI: 44,9; 100,0) für Vehikelgel:</p> <p>Verringerte Substanzbelastung durch kürzere medikamentöse Anwendungsdauer</p> <p>Verbesserte Lebensqualität gemessen am</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skindex-16 um das 1,3-fache in der Skala „Emotions“ (-20,2 (SD 26,0) vs. -15,2 (SD 24,2), p = 0,04) und um das 2,2-fache in der Skala „Functioning“ (-7,0 (SD 17,9) vs. -3,2 (SD 14,9), p = 0,02) im Vergleich zum Vehikel:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Im Vergleich zur ZVT nicht quantifizierbar; im Vergleich zu Vehikel: patientenrelevanter Nutzen erheblich	Höhere Patientenzufriedenheit, gemessen am <ul style="list-style-type: none"> • TSQM um das 1,7-fache im Vergleich zum Vehikel (71,5 (SD 25,0) für Ingenolmebutat Gel und 41,6 (SD 33,2) für Vehikelgel, $p < 0,0001$) und am Kürzere medikamentöse Anwendungsdauer um das 30 bis 45-fache im Vergleich zu Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %)
Zielpopulation (alle Lokalisationen)	<p>beträchtlich</p> <p>beträchtlich</p> <p>beträchtlich</p> <p>nicht quantifizierbar</p> <p>nicht quantifizierbar</p> <p>erheblich</p>	<p>Verringerung der Therapieabbruchrate um das 66-fache (RR: 0,015; [KI: 0; 0,4873]):</p> <p>Verringerung der SUEs um das Dreifache (RR: 0,34, [KI: 0,05; 2,30], das KI ist vor allem aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant)</p> <p>Verkürzung der Krankheitsdauer, da Verkürzung der Abheilungsdauer um das 2,1-fache ab Therapiebeginn: Mehr als doppelt so viele Patienten erfahren nach 57 Tagen mit Ingenolmebutat Gel eine vollständige Abheilung als mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3%)</p> <p>Verbesserte Abheilung aufgrund weniger Therapieabbrüche in der tatsächlich zu erwartenden klinischen Praxis</p> <p>Verringerte Substanzbelastung durch kürzere medikamentöse Anwendungsdauer</p> <p>Kürzere medikamentöse Anwendungsdauer um das 20- bis 45-fache im Vergleich zu Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %)</p>
KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Abschließend wird festgestellt, dass Ingenolmebutat Gel für Patienten mit nicht-hyperkeratotischen/nicht-hypertrophen (nicht-HK/HT) AK sowohl an Gesicht und Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten einen Hinweis auf einen beträchtlichen, patientenrelevanten Zusatznutzen bietet.

Im Hinblick auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer und der Verringerung von Nebenwirkungen beruht der beträchtliche Zusatznutzen auf:

- der vergleichbaren, aber wesentlich schneller einsetzenden vollständigen und partiellen Abheilungsrate
- den entscheidenden Vorteilen der deutlich überlegenen kürzeren Abheilungs- und medikamentösen Anwendungsdauer, die das Potential haben, sich im Praxisalltag positiv auf die Adhärenz der Patienten, die für AK vor allem zur älteren Bevölkerung gehören, auszuwirken und damit den Behandlungserfolg zu erhöhen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- der geringeren Rate von Therapieabbrüchen (aufgrund therapiebedingter UEs) und SUEs

Es wurde für keinen Endpunkt ein geringerer Nutzen oder größerer Schaden im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) belegt.

Gleichzeitig konnte im Vergleich zu Vehikelgel

- eine geringere Rezidivrate,
- eine Verbesserung der Lebensqualität und
- eine höhere Patientenzufriedenheit

festgestellt werden. Bei allen drei Endpunkten war der Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) aufgrund nicht vorhandener Daten für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) nicht möglich.

Aus den Ergebnissen dieser Nutzenbewertung ergibt sich mit einer hohen Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ingenolmebutat Gel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %).

Dies bestätigte sich für die Auswertung zu Patienten mit AK an Gesicht und Kopfhaut und zu Patienten mit AK an Stamm und Extremitäten sowie für die Gruppe Gesamt im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %).

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Ingenolmebutat Gel ist gemäß Fachinformation zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen AK bei Erwachsenen zugelassen. Diese Zielpopulation wird in den vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III Studien und einer Phase II Studie zur Feststellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ingenolmebutat Gel (in den Lokalisationen Kopfhaut und Gesicht als auch Stamm und Extremitäten) abgebildet.

Der Anteil der Patienten mit nicht-HK/HT AK, gemessen an der Gesamtheit aller Patienten mit AK, liegt in einem Bereich von 89-95 %. Die Klassifizierung eines Patienten in diese Kategorie ist oftmals nicht möglich und sinnvoll, da der Patient mehrere Läsionen in unterschiedlichen Stadien haben kann. Da die Therapieempfehlung für hyperkeratotische, hypertrophe AK zu destruierenden Verfahren tendiert, kann es durchaus indiziert sein, die hyperkeratotischen, hypertrophen AK Läsionen z.B. operativ zu entfernen, und parallel dazu die anderen, nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Läsionen mit einem topischen Medikament zu behandeln. Daher kann ein Patient mit hyperkeratotischen und/oder hypertrophen AK Läsionen trotzdem für Ingenolmebutat Gel in Betracht kommen. Dies ist im Bezug auf die Feldkanzerisierung wichtig, die häufig im Areal der AK Läsionen vorliegt. Ohne feldgerichtete Behandlung könnte dies zum verstärkten Neuauftreten von AK führen.

Die Anteile der durch AK betroffenen Patienten liegt bei 76,5 % mit Läsionen ausschließlich am Kopf oder im Gesicht, 15,1 % sind gleichzeitig am Kopf und weiteren Körperteilen erkrankt und 8,4 % weisen ausschließlich Läsionen am Rumpf und den Extremitäten auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Nach einem Forschungsgutachten zur AK haben topische Arzneimittel bei Patienten eine hohe Akzeptanz und stellen aufgrund der geringen Invasivität eine gute Behandlungsoption dar. Zur Vermeidung einer Progression zum invasiven Spinozellulärem Karzinom, welches mit höherer Morbidität, intensiverer Behandlung und höheren Therapiekosten verbunden ist, ist eine frühzeitige Intervention bei AK angezeigt. Patienten mit AK haben zudem eine beeinträchtigte Lebensqualität, die durch eine Behandlung verbessert werden kann.

Die vorhandenen, zugelassenen, topischen, durch die Patienten selbst applizierbaren Behandlungsoptionen (Imiquimod (5 %), Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), 5-FU (5 mg / g entspricht 0,5 %) mit Salicylsäure (100 mg / g entspricht 10 %) oder 5-FU (5 %)) haben eine Therapiedauer von mindestens 14 bis 90 Tagen. Hierbei kommt es teilweise zu erheblichen Nebenwirkungen. Eine Verbesserung der Adhärenz und Persistenz, die durch Nebenwirkungen einer Behandlung, häufigere Applikation oder eine längere Dauer einer Behandlung beeinträchtigt sein kann, ist erstrebenswert und kann zu einer Verbesserung der Wirksamkeit einer Therapie beitragen. Ingenolmebutat Gel kann durch seine kurze Behandlungsdauer von 2 bzw. 3 Tagen verbunden mit einer nur einmal täglichen Applikation zu einer Verbesserung der Adhärenz und Persistenz beitragen. Da AK insbesondere bei älteren Menschen auftreten, trifft Ingenolmebutat Gel hier hinsichtlich der Verbesserung von Adhärenz und Persistenz einen hohen Bedarf.

Die Therapieabbruchrate während einer Therapie mit Ingenolmebutat Gel ist gering. Das Einhalten der empfohlenen Therapiedauer hat einen positiven Einfluss auf den Behandlungserfolg und führt zu besseren Behandlungsergebnissen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen für die Lokalisationen:</p> <p>Ausschließlich Gesicht und Kopfhaut (76,5 % der AK Patienten), Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato[®])</p> <p>Ausschließlich Stamm und Extremitäten (8,4 % der AK Patienten), Ingenolmebutat 500 Mikrogramm/g (Picato[®])</p> <p>Gleichzeitig sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten (15,1 % der AK Patienten), Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato[®]) und Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato[®])</p>	<p>Untergrenze: 1.063.369 (Prävalenz nach Augustin 2011)</p> <p>Obergrenze: 2.764.759 (Prävalenz nach Guther 2011)</p> <p>Untergrenze: 116.762 (Prävalenz nach Augustin 2011)</p> <p>Obergrenze: 303.581 (Prävalenz nach Guther 2011)</p> <p>Untergrenze: 209.894 (Prävalenz nach Augustin 2011)</p> <p>Obergrenze: 545.724 (Prävalenz nach Guther 2011)</p>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Ingenolmebutat Gel ist zugelassen für die topische Behandlung von nicht-HK/HT AK bei Erwachsenen. Wie bereits dargestellt, wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um die gesamte GKV Population mit AK handelt, da die schwere Ausprägung der hyperkeratotischen und hypertrophen AK in den meisten Fällen in Kombination mit den leichteren Ausprägungen von nicht-HK/HT AK einhergehen. Nicht alle AK Patienten werden mit topischen Therapien behandelt (vgl. Marktdaten in Abschnitt 3.3.6 in Modul 3). Aufgrund dessen ist die angegebene Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Gesamtheit der GKV-Patienten in der Zielpopulation, vgl. Abschnitt 3.2. in Modul 3) als theoretische Rechengröße zu betrachten. Der erwartete Versorgungsanteil der AK Patienten für das Jahr 2013 ist in Tabelle 1-14 dargestellt. Die Berechnungen der erwarteten Versorgungsanteile beruhen auf Annahmen zum Marktzuwachs der topischen Therapien (0 oder 10 %) und dem erwarteten Marktanteil (5 oder 10 %) von Ingenolmebutat Gel. Eine ausführliche Herleitung der erwarteten Versorgungsanteile findet sich in Abschnitt 3.3.6 in Modul 3.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Realistische Prognose der Anzahl von mit Ingenolmebutat Gel behandelten GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2013 (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Realistische Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen	Szenario 1 (kein Marktwachstum) 5 % Marktanteil: 14.640
		10 % Marktanteil: 29.281
	Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®])	Szenario 2 (Marktwachstum von 10 % pro Jahr gegenüber 2011) 5 % Marktanteil: 17.881
		10 % Marktanteil: 35.763
	Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato [®])	Szenario 1 (kein Marktwachstum) 5 % Marktanteil: 3.896
		10 % Marktanteil: 7.792
	Szenario 2 (Marktwachstum von 10 % pro Jahr gegenüber 2011) 5 % Marktanteil: 4.758	
	10 % Marktanteil: 9.517	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen für die Lokalisationen: Ausschließlich Gesicht und Kopfhaut, Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®])	Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen für die Lokalisationen: Ausschließlich Gesicht und Kopfhaut, Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®])	beträchtlich	Untergrenze: 1.063.369 Obergrenze: 2.764.759
	Ausschließlich Stamm und Extremitäten, Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato [®])	Ausschließlich Stamm und Extremitäten, Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato [®])	beträchtlich	Untergrenze: 116.762 Obergrenze: 303.581
	Sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten, Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®]) und Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato [®])	Gleichzeitig sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten, Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®]) und Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato [®])	beträchtlich	Untergrenze: 209.894 Obergrenze: 545.724
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Die folgenden Berechnungen gehen davon aus, dass jeweils 100 % der Zielpopulation mit Ingenolmebutat Gel behandelt werden. Dies überschätzt die tatsächlich für diese Therapie entstehenden Kosten stark (siehe Tabelle 1-21). Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte jeweils für die verschiedenen Szenarien zur Anzahl der Behandlungen pro Jahr und die beiden Abschätzungen bezüglich der Prävalenzraten nach Augustin (2011) und Guther (2011). Folgende Formel lag der Berechnung zugrunde:

Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population = Jahrestherapiekosten pro Patient bei einer Anzahl von n Behandlungen * Anzahl der Patienten (GKV-Population).

Hierbei wird bei jeder Lokalisation von mindestens einer bis maximal zwei Behandlungen ausgegangen. Für Patienten, die sowohl an „Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten“ betroffen sind, reichen die Behandlungsalternativen von jeweils einer Behandlung (Gesicht und Kopfhaut oder Stamm und Extremitäten) bis maximal vier Behandlungen (je Lokalisation zwei Behandlungen). Eine ausführliche Darstellung der Berechnung der Jahrestherapiekosten findet sich in Abschnitt 3.3.5 in Modul 3.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen für die Lokalisationen:		
	Ausschließlich Gesicht und Kopfhaut, Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®])	121,68 (eine Behandlung) 243,36 (zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (2011): 1 Behandlung: 129.390.740 2 Behandlungen: 258.781.480 Prävalenz nach Guther (2011): 1 Behandlung: 336.415.875 2 Behandlungen: 672.831.750
	Ausschließlich Stamm und Extremitäten, Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato [®])	139,24 (eine Behandlung) 278,48 (zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (2011): 1 Behandlung: 16.257.941 2 Behandlungen: 32.515.882 Prävalenz nach Guther (2011): 1 Behandlung: 42.270.618 2 Behandlungen: 84.541.237
	Sowohl Gesicht und Kopfhaut, Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®]), als auch Stamm und Extremitäten, Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato [®])	260,92 (je eine Behandlung beider Lokalisationen) 521,84 (je zwei Behandlungen beider Lokalisationen)	Prävalenz nach Augustin (2011): Je 1 Behandlung beider Lokalisationen: 54.765.542 Je 2 Behandlungen beider Lokalisationen: 109.531.085 Prävalenz nach Guther (2011): Je 1 Behandlung beider Lokalisationen: 142.390.306 Je 2 Behandlungen beider Lokalisationen: 284.780.612
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Tabelle 1-17 wurden die Jahrestherapiekosten für die Lokalisationen „ausschließlich Gesicht und Kopfhaut“, „ausschließlich Stamm und Extremitäten“ und „sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten“ addiert. Hierbei wurden die Kosten separat für die Prävalenzschätzung nach Augustin (2011) und die Prävalenzschätzung nach Guther (2011) dargestellt.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<p>Auf Basis der Prävalenzschätzung von Augustin (2011) eine Behandlung je Lokalisation 129.390.740 € (ausschließlich Gesicht und Kopfhaut) + 16.257.941 € (ausschließlich Stamm und Extremitäten) + 54.765.542 € (sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten) = 200.414.223 €</p> <p>zwei Behandlungen je Lokalisation 258.781.480 € (ausschließlich Gesicht und Kopfhaut) + 32.515.882 € (ausschließlich Stamm und Extremitäten) + 109.531.085 € (sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten) = 400.828.447 €</p> <p>Auf Basis der Prävalenzschätzung von Guther (2011) eine Behandlung je Lokalisation 336.415.875 € ausschließlich Gesicht und Kopfhaut + 42.270.618 € (ausschließlich Stamm und Extremitäten) + 142.390.306 € (sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten) = 521.076.799 €</p> <p>zwei Behandlungen je Lokalisation 672.831.750 € ausschließlich Gesicht und Kopfhaut + 84.541.237 € (ausschließlich Stamm und Extremitäten) + 284.780.612 € (sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten) = 1.042.153.599 €</p>

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem, als beträchtlich einzustufenden, Zusatznutzen entspricht der Zielpopulation. Die Angaben in Tabelle 1-18 und Tabelle 1-19 entsprechen somit den Angaben in Tabelle 1-16 und Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen für die Lokalisationen:	Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen für die Lokalisationen:		
	Ausschließlich Gesicht und Kopfhaut, Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®])	Ausschließlich Gesicht und Kopfhaut, Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®])	121,68 (eine Behandlung) 243,36 (zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (2011): 1 Behandlung: 129.390.740 2 Behandlungen: 258.781.480 Prävalenz nach Guther (2011): 1 Behandlung: 336.415.875 2 Behandlungen: 672.831.750
	Ausschließlich Stamm und Extremitäten, Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato [®])	Ausschließlich Stamm und Extremitäten, Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato [®])	139,24 (eine Behandlung) 278,48 (zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (2011): 1 Behandlung: 16.257.941 2 Behandlungen: 32.515.882 Prävalenz nach Guther (2011): 1 Behandlung: 42.270.618 2 Behandlungen: 84.541.237

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	Sowohl Gesicht und Kopfhaut, Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®]), als auch Stamm und Extremitäten, Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®])	Sowohl Gesicht und Kopfhaut, Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®]), als auch Stamm und Extremitäten, Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato [®])	260,92 (je eine Behandlung beider Lokalisationen) 521,84 (je zwei Behandlungen beider Lokalisationen)	Prävalenz nach Augustin (2011): Je 1 Behandlung beider Lokalisationen: 54.765.542 Je 2 Behandlungen beider Lokalisationen: 109.531.085 Prävalenz nach Guther (2011): Je 1 Behandlung beider Lokalisationen: 142.390.306 Je 2 Behandlungen beider Lokalisationen: 284.780.612
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-19 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-18.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<p>Auf Basis der Prävalenzschätzung von Augustin (2011) eine Behandlung je Lokalisation 129.390.740 € (ausschließlich Gesicht und Kopfhaut) + 16.257.941 € (ausschließlich Stamm und Extremitäten) + 54.765.542 € (sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten) = 200.414.223 €</p> <p>zwei Behandlungen je Lokalisation 258.781.480 € (ausschließlich Gesicht und Kopfhaut) + 32.515.882 € (ausschließlich Stamm und Extremitäten) + 109.531.085 € (sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten) = 400.828.447 €</p> <p>Auf Basis der Prävalenzschätzung von Guther (2011) eine Behandlung je Lokalisation 336.415.875 € (ausschließlich Gesicht und Kopfhaut) + 42.270.618 € (ausschließlich Stamm und Extremitäten) + 142.390.306 € (sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten) = 521.076.799 €</p> <p>zwei Behandlungen je Lokalisation 672.831.750 € (ausschließlich Gesicht und Kopfhaut) + 84.541.237 € (ausschließlich Stamm und Extremitäten) + 284.780.612 € (sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten) = 1.042.153.599 €</p>

Die auf Basis der erwarteten Versorgungsanteile von Ingenolmebutat Gel resultierenden Jahrestherapiekosten sind unter Abschnitt 3.3.6 in Modul 3 ausführlich beschrieben. Die erwarteten Jahrestherapiekosten, die der GKV im ersten Jahr durch die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel entstehen, werden zwischen 2.826 Tausend € (erwarteter Marktanteil von 5 % und ohne Marktzuwachs der topischen Therapien) und 6.903 Tausend € (erwarteter Marktanteil von 10 % und Marktzuwachs der topischen Therapien) variieren (siehe Tabelle 1-21).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Realistische Prognose der Jahrestherapiekosten für Ingenolmebutat Gel für den Anteil Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) im Jahr 2013

Anwendungsgebiet		Realistische Prognose der Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro *	Realistische Prognose der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro **
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen		
	Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g (Picato [®])	149,67 (bei 1,23 Behandlungen pro Jahr)	<p>Szenario 1 (kein Marktwachstum) 5 % Marktanteil 2.191 Tausend 10 % Marktanteil 4.382 Tausend</p> <p>Szenario 2 (Marktwachstum von 10 % pro Jahr gegenüber 2011) 5 % Marktanteil 2.676 Tausend 10 % Marktanteil 5.353 Tausend</p>
	Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g (Picato [®])	162,91 (bei 1,17 Behandlungen pro Jahr)	<p>Szenario 1 (kein Marktwachstum) 5 % Marktanteil 635 Tausend 10 % Marktanteil 1.269 Tausend</p> <p>Szenario 2 (Marktwachstum von 10 % pro Jahr gegenüber 2011) 5 % Marktanteil 775 Tausend 10 % Marktanteil 1.550 Tausend</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>* Die Jahrestherapiekosten pro Patient berücksichtigen die für die jeweilige Dosierung von Ingenolmebutat Gel angenommene durchschnittliche Behandlungszahl</p> <p>** Die erwarteten Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel in beiden Dosierungen berücksichtigen die in Tabelle 1-14 angegebenen Patientenzahlen, die für die Versorgung mit Ingenolmebutat erwartet werden</p>			

Tabelle 1-21: Realistische Prognose der Jahrestherapiekosten für Ingenolmebutat Gel im Jahr 2013 (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Realistische Prognose der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Auf Basis des Marktzuwachs und Marktanteils berechnete Kosten*
Szenario 1 (kein Marktwachstum)
5 % Marktanteil 2.191 Tausend € (Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g) + 635 Tausend € (Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g) = 2.826 Tausend €
10 % Marktanteil 4.382 Tausend € (Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g) + 1.269 Tausend € (Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g) = 5.651 Tausend €
Szenario 2 (Marktwachstum von 10 % pro Jahr gegenüber 2011)
5 % Marktanteil 2.676 Tausend € (Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g) + 775 Tausend € (Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g) = 3.451 Tausend €
10 % Marktanteil 5.353 Tausend € (Ingenolmebutat Gel 150 Mikrogramm/g) + 1.550 Tausend € (Ingenolmebutat Gel 500 Mikrogramm/g) = 6.903 Tausend €
* In der realistischen Prognose der jeweiligen Kosten für Ingenolmebutat Gel in den zwei Dosierungen sind die jeweilige erwartete Patientenzahl (Tabelle 1-14) und die jeweils notwendigen Behandlungen pro Jahr berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 1-22 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen		Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen	101,31 (eine Behandlung) 202,62 (zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (2011): 1 Behandlung: 107.729.913 2 Behandlungen: 215.459.827 Prävalenz nach Guther (2011): 1 Behandlung: 280.097.734 2 Behandlungen: 560.195.469
	Ausschließlich Gesicht und Kopfhaut, Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®])				
	Ausschließlich Stamm und Extremitäten, Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®])	Ausschließlich Stamm und Extremitäten, Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®])		101,31 (eine Behandlung) 202,62 (zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (2011): 1 Behandlung: 11.829.158 2 Behandlungen: 23.658.316 Prävalenz nach Guther (2011): 1 Behandlung: 30.755.791 2 Behandlungen: 61.511.582

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	Sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten, Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®])	Sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten, Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze [®])	Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen	202,62 (je eine Behandlung) 405,24 (je zwei Behandlungen)	Prävalenz nach Augustin (2011): Je 1 Behandlung beider Lokalisationen: 42.528.722 Je 2 Behandlungen beider Lokalisationen: 85.057.445 Prävalenz nach Guther (2011): Je 1 Behandlung beider Lokalisationen: 110.574.597 Je 2 Behandlungen beider Lokalisationen: 221.149.194
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

Die Jahrestherapiekosten insgesamt für die ZVT sind jeweils für die Prävalenzschätzung nach Augustin (2011) und Guther (2011) und für eine oder zwei Behandlungen je Lokalisation in Tabelle 1-23 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Auf Basis der Prävalenzschätzung von Augustin (2011) eine Behandlung je Lokalisation 107.729.913 € (ausschließlich Gesicht und Kopfhaut) + 11.829.158 € (ausschließlich Stamm und Extremitäten) + 42.528.722 € (sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten) = 162.087.793 €
zwei Behandlungen je Lokalisation 215.459.827 € (ausschließlich Gesicht und Kopfhaut) + 23.658.219 € (ausschließlich Stamm und Extremitäten) + 85.057.445 € (sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten) = 324.175.536 €
Auf Basis der Prävalenzschätzung von Guther (2011) eine Behandlung je Lokalisation 280.097.734 € (ausschließlich Gesicht und Kopfhaut) + 30.755.791 € (ausschließlich Stamm und Extremitäten) + 110.574.597 € (sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten) = 421.428.122 €
zwei Behandlungen je Lokalisation 560.195.469 € (ausschließlich Gesicht und Kopfhaut) + 61.511.582 € (ausschließlich Stamm und Extremitäten) + 221.149.194 € (sowohl Gesicht und Kopfhaut als auch Stamm und Extremitäten) = 842.856.245 €

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Fach- und Gebrauchsinformation von Ingenolmebutat Gel enthält keine Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des medizinischen Personals sowie die Infrastruktur. Es sind weder kurz- noch langfristige Überwachungsmaßnahmen angezeigt. Weiterhin bedarf es keiner speziellen Notfallmaßnahmen bzw. einer dafür erforderlichen Ausrüstung. Wechselwirkungen mit Lebensmitteln bestehen nicht. Es wird der folgende Hinweis zur Diagnostik gegeben: Bei Läsionen, die klinisch untypisch für Aktinische Keratosen erscheinen oder den Verdacht auf Malignität erwecken, sollte eine Biopsie durchgeführt werden, um eine angemessene Therapie zu bestimmen.

Ingenolmebutat Gel ist verschreibungspflichtig und soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. mit der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Neben- und Wechselwirkungen, wie sie in der Fachinformation dargestellt sind.

Anwendungsbestimmungen

- das Gel aus einer Tube auf eine Fingerspitze drücken und auf eine Fläche von 25 cm² auftragen.
- das Gel sanft in die Behandlungsfläche einmassieren und 15 Minuten trocknen lassen.
- Keine Berührung und Waschen der behandelten Fläche innerhalb von 6 Stunden nach Auftragen des Arzneimittels.
- behandelte Fläche nach dem Auftragen nicht mit luft- oder wasserdichtem Verbandsmaterial abdecken.
- nicht direkt nach dem Duschen oder weniger als 2 Stunden vor dem Zubettgehen auftragen.
- sofort nach dem Auftragen des Gels Hände mit Wasser und Seife waschen.
- im Kühlschrank aufbewahren
- eine bereits geöffnete Tube darf nicht erneut verwendet werden.

Systemische Auswirkungen werden nicht erwartet, da Ingenolmebutat Gel nicht systemisch absorbiert wird.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ingenolmebutat Gel darf nicht

- eingenommen werden.
- im Bereich offener Wunden oder geschädigter Haut mit beeinträchtigter Barrierefunktion aufgetragen werden.
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Ingenolmebutat Gel soll nicht

- in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen verwendet werden.
- während der Schwangerschaft angewendet werden.

Wechselwirkungen mit systemisch absorbierten Arzneimitteln werden als äußerst gering erachtet, da Ingenolmebutat Gel nicht systemisch absorbiert wird.

Die Überdosierung von Ingenolmebutat Gel kann zu einer erhöhten Inzidenz von lokalen Hautreaktionen führen. Mögliche Nebenwirkungen sind in der Fachinformation zu Ingenolmebutat Gel tabellarisch aufgelistet.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

Für den Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) für Picato[®] wurde kein Anhang IV erstellt.

Ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen (Stand: 15.11.2012). Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Ingenolmebutat Gel unbedingt zu beachten.