

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ingenolmebutat Gel (Picato®)

LEO Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.08.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

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
LS-MWD	Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz
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)
RR	Relatives Risiko
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g
SOC	Organklassensystem (eng. system organ class)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
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.

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

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

Name:	Dr. Hans Joachim Hutt
Position:	Director Scientific 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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	LEO Pharma A/S
Anschrift:	Industrieparken 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 Handelsnamen 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
Handelsname:	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 (AK) entwickelt. Der Wirkstoff, gewonnen aus der Pflanze Euphorbia Peplus, verfügt über einen neuartigen Wirkmechanismus. Durch Ingenolmebutat kommt es direkt zu einer raschen Zerstörung der AK-Läsionen und zur Induktion einer wahrscheinlich Proteinkinase C (PKC)-abhängigen Immunreaktion, die zur Vernichtung restlicher dysplastischer Epidermiszellen führt.

Weitere zugelassene topische Arzneimittel sind:

Diclofenac-Hyaluronsäure, welches inhibierend in den COX-Stoffwechsel eingreift und dadurch die Karzinogenese hemmt. Zudem blockiert es die Bildung von Prostaglandinen. Imiquimod, welches als spezifischer Toll-like Rezeptor 7-Agonist eine zelluläre Immunantwort induziert. 5-Fluorouracil (5-FU), welches alleine oder in Kombination mit Salicylsäure die DNA- / RNA-Synthese hemmt und damit zytostatisch wirkt. Die topische photodynamische Therapie (PDT), welche durch Auftragen einer photosensibilisierenden Substanz und der Anwendung von Licht eine selektive Zerstörung von epidermal und subepidermal gelegenen Hauttumorzellen einleitet.

Weiterhin existieren mit der chirurgischen Therapie und der Kryotherapie ablativ bzw. destruierende Behandlungsalternativen für Einzelläsionen.

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.	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)

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV mit dem G-BA, zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 25.09.2014 mit der Vorgangsnummer 2014-B-065 stattgefunden und der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) **oder** 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung **oder** (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen“.

Aus diesen drei Optionen wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 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)

Der patientenrelevante Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3%) wurde im direkten Vergleich auf Grundlage einer randomisierten kontrollierten Studie (LP0041-1120) bewertet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene und auf Endpunktebene für alle Endpunkte wurde als niedrig eingestuft. Im Folgenden werden die zusammenfassenden Ergebnisse angeführt.

Mortalität

Über eine Studiendauer von 17 Wochen traten keine tödlichen Ereignisse im Studienarm Ingenolmebutat auf, während zwei tödliche Ereignisse im Studienarm Diclofenac-Hyaluronsäure registriert wurden. Hinsichtlich tödlicher unerwünschter Ereignisse (UE) (RR [95 % KI] von 0,19 [0,01; 3,93]) zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure (Tabelle 1-9).

Vollständige Abheilungsrate

Bezüglich der Vollständigen Abheilungsrate in der Studie LP0041-1120 zeigte sich zum primären Auswertungszeitpunkt nach fachinformationsgemäßer Anwendung ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure (RR [95 % KI] von 1,47 [1,11; 1,95]) (siehe Tabelle 1-9). Die weiteren Auswertungszeitpunkte stützen diesen Befund (siehe Modul 4).

Partielle Abheilungsrate

Bezüglich der Partiellen Abheilungsrate zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure nach fachinformationsgemäßer Anwendung zum primären Auswertungszeitpunkt (RR [95 % KI] von 1,33 [1,11; 1,59] (siehe Tabelle 1-9). Die weiteren Auswertungszeitpunkte stützen diesen Befund (siehe Modul 4).

Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen

Bezüglich der Prozentualen Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen von Baseline zeigte sich nach fachinformationsgemäßer Anwendung zum primären Auswertungszeitpunkt ein statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure (Unterschied in LS-MWD [95 % KI] von $-11,79$ [$-17,94$; $-5,63$]; Unterschied SMD [95 % KI] von $-0,34$ [$-0,51$; $-0,16$] (siehe Tabelle 1-9). Die weiteren Auswertungszeitpunkte stützen diesen Befund (siehe Modul 4).

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie LP0041-1120 zeigten sich zwischen Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure bezüglich jeglicher UE, schwerer und schwerwiegender UE keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Auch der Einschluss/Ausschluss von UEs mit Bezug auf lokale Hautreaktionen an der Anwendungsstelle änderte diesen Befund nicht. Bezüglich lokaler Hautreaktionen zeigten sich, sowohl bei Betrachtung von Tag 57 als auch an Tag 120, keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Der Vergleich bezüglich Therapieabbruch aufgrund von UE (RR [95 % KI] von $0,35$ [$0,15$; $0,81$]) und Studienabbruch aufgrund von UE (RR [95 % KI] von $0,33$ [$0,13$; $0,83$]) fiel zugunsten von Ingenolmebutat aus (siehe Tabelle 1-9). Hinsichtlich UE von besonderem Interesse und UE nach SOC zeigte sich für Ingenolmebutat ein signifikanter Behandlungsnachteil für Erythem an Anwendungsstelle (RR [95 % KI] von $1,65$ [$1,06$; $2,56$]) und für Schorf an Anwendungsstelle (RR [95 % KI] von $3,16$ [$1,29$; $7,73$]) (siehe Tabelle 1-9).

Subgruppeneffekte

Für den primären Auswertungszeitpunkt werden im Folgenden die Subgruppen diskutiert, für die signifikante Interaktionstests zwischen Subgruppenmerkmal und Endpunkt auftraten. Die genannten Effekte werden als nicht maßgeblich bzgl. der Schlussfolgerungen eingestuft.

Vollständige Abheilungsrate

Bei fachinformationsgemäßer Anwendung im Gesicht zum primären Auswertungszeitpunkt zeigte sich ein signifikanter Behandlungsvorteil von Ingenolmebutat für die vollständige Abheilungsrate (RR [95 % KI] von $1,60$ [$1,20$; $2,15$]). In der Subgruppe mit Anwendung des Wirkstoffes auf der Kopfhaut zeigte sich kein signifikanter Unterschied (RR [95 % KI] von $0,59$ [$0,21$; $1,64$]).

Partielle Abheilung

Nach fachinformationsgemäßer Anwendung von Ingenolmebutat im Gesicht zeigte sich zum primären Auswertungszeitpunkt ein signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Ingenolmebutat bezüglich der Partiellen Abheilungsrate (RR [95 % KI] von $1,41$ [$1,18$; $1,70$]). In der Subgruppe mit Anwendung des Wirkstoffes auf der Kopfhaut zeigte sich kein signifikanter Unterschied (RR [95 % KI] von $0,83$ [$0,46$; $1,47$]).

Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen

Bezüglich der Prozentualen Veränderung der Läsionen zeigte sich bei fachinformations-gemäßer Anwendung von Ingenolmebutat im Gesicht zum primären Auswertungszeitpunkt ein signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure mit einem Unterschied der LS-MWD [95 % KI] von -15,76 [-22,87; -8,65]. Hierbei erreichte der Effekt die Schwelle der klinischen Relevanz mit einer SMD [95 % KI] von -0,44 [-0,64; -0,24]. In der Subgruppe mit Anwendung des Wirkstoffes auf der Kopfhaut zeigte sich kein signifikanter Unterschied (LS-MWD [95 % KI] von 4,86 [-7,90; 17,62]).

Unerwünschte Ereignisse

Für jegliche Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung zeigte sich für Teilnehmer in Großbritannien (RR [95 % KI] von 1,39 [1,02; 1,89]) und Spanien (RR [95 % KI] von 2,41 [1,19; 4,89]) ein signifikant höheres Risiko für Patienten im Ingenolmebutat Behandlungsarm, während in Deutschland (RR [95 % KI] von 0,94 [0,71; 1,25]) kein statistisch signifikanter Unterschied erkennbar war.

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: 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	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], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die im direkten Vergleich betrachteten Endpunkte sind alle als valide und patientenrelevant anzusehen und die Aussagekraft der Nachweise ist als hoch zu klassifizieren (siehe Modul 4 Abschnitt 4.4.1). Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis klassifiziert.

Für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure wurde für die Wirksamkeitsanalyse der primäre Auswertungszeitraum anhand der fachinformationsgemäßen Anwendung (Woche 8 Ingenolmebutat vs. Woche 17 Diclofenac-Hyaluronsäure) und für die Sicherheitsanalyse der Auswertungszeitraum zu Woche 17 für beide Behandlungen herangezogen. Die Bewertung des Zusatznutzens und die patientenrelevante Bedeutung wurden, unter Berücksichtigung des Schweregrads des jeweiligen Ereignisses, gemäß AM-NutzenV bewertet (Tabelle 1-9). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Modul 4 Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Tabelle 1-9: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkte RCT	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure ¹ Effektschätzer [95 %KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
Wirksamkeitsanalyse zum primären Auswertungszeitpunkt: Woche 8 Ingenolmebutat		
Morbidität		
Vollständige Abheilung	RR [95% KI]: 1,47 [1,11; 1,95]	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Partielle Abheilung	RR [95% KI]: 1,33 [1,11; 1,59]	Hinweis auf geringen ZN
Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen	LS-MWD [95% KI]: -11,79 [-17,94; -5,63] SMD [95% KI]: -0,34 [-0,51; -0,16]	ZN nicht nachgewiesen
Sicherheitsanalyse zu Woche 17 Ingenolmebutat: Mortalität		
Tödliche UE	RR [95% KI]: 0,19 [0,01; 3,93]	ZN nicht nachgewiesen
Sicherheitsanalyse zu Woche 17 Ingenolmebutat: Verbesserung der Verträglichkeit		
Jegliche UE ²	RR [95% KI]: 1,22 [<1,00; 2,05]	ZN nicht nachgewiesen
Jegliche UE (ohne LSR)	RR [95% KI]: 1,27 [0,95; 1,69]	ZN nicht nachgewiesen
Schwere UE	RR [95% KI]: 1,42 [0,70; 2,89]	ZN nicht nachgewiesen
Schwere UE (ohne LSR)	RR [95% KI]: 0,83 [0,31; 2,25]	ZN nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE	RR [95% KI]: 0,85 [0,35; 2,06]	ZN nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE (ohne LSR)	RR [95% KI]: 0,85 [0,35; 2,06]	ZN nicht nachgewiesen
Therapieabbruch aufgrund von UE	RR [95% KI]: 0,35 [0,15; 0,81]	Hinweis auf beträchtlichen ZN

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte RCT	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure ¹ Effektschätzer [95 %KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
Studienabbruch aufgrund von UE	RR [95% KI]: 0,33 [0,13; 0,83]	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Gesamtrate LSR (Tag 57)	RR [95% KI]: 1,26 [0,87; 1,84]	ZN nicht nachgewiesen
Gesamtrate LSR (Tag 120)	RR [95% KI]: 1,24 [0,88; 1,75]	ZN nicht nachgewiesen
UE von besonderem Interesse: Lokale Hautreaktionen		
Alopecia an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,32 [0,01; 7,72]	ZN nicht nachgewiesen
Bluten an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,32 [0,01; 7,72]	ZN nicht nachgewiesen
Brennen an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 2,84 [0,93; 8,69]	ZN nicht nachgewiesen
Kältegefühl an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Dermatitis an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,09 [0,00; 1,55]	ZN nicht nachgewiesen
Desquamation an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,19 [0,01; 3,93]	ZN nicht nachgewiesen
Absonderung an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,06; 15,06]	ZN nicht nachgewiesen
Unbehagen an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,47 [0,04; 5,19]	ZN nicht nachgewiesen
Trockenheit der Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,06; 15,06]	ZN nicht nachgewiesen
Erosion an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,06; 15,06]	ZN nicht nachgewiesen
Erythem an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 1,65 [1,06; 2,56]	ZN nicht nachgewiesen
Exkoration an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,06; 15,06]	ZN nicht nachgewiesen
Exfoliation an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,57 [0,21; 1,54]	ZN nicht nachgewiesen
Fissur an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,32 [0,01; 7,72]	ZN nicht nachgewiesen
Hämorrhagie an Anwendungsstelle	n. a.	ZN nicht nachgewiesen
Infektion an Anwendungsstelle	n. a.	ZN nicht nachgewiesen
Entzündung an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,24; 3,74]	ZN nicht nachgewiesen
Irritation der Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Ödem an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 1,66 [0,49; 5,59]	ZN nicht nachgewiesen
Schmerz an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,76 [0,21; 2,79]	ZN nicht nachgewiesen
Parästhesie an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 4,74 [0,23; 98,17]	ZN nicht nachgewiesen
Pruritus an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,43 [0,15; 1,22]	ZN nicht nachgewiesen
Pusteln an Anwendungsstelle	n. a.	ZN nicht nachgewiesen
Schorf an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 3,16 [1,29; 7,73]	Hinweis auf Schaden mit Ausmaß beträchtlich
Bläschen an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 3,47 [0,98; 12,30]	ZN nicht nachgewiesen
UE nach SOC		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR [95% KI]: 6,63 [0,34; 127,7]	ZN nicht nachgewiesen
Herzerkrankungen	RR [95% KI]: 0,19 [0,02; 1,61]	ZN nicht nachgewiesen
Augenerkrankungen	RR [95% KI]: 1,58 [0,70; 3,54]	ZN nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte RCT	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure ¹ Effektschätzer [95 %KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR [95% KI]: 1,14 [0,35; 3,67]	ZN nicht nachgewiesen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR [95% KI]: 1,20 [0,86; 1,68]	ZN nicht nachgewiesen
Leber- und Gallenerkrankungen	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR [95% KI]: 1,34 [0,66; 2,75]	ZN nicht nachgewiesen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RR [95% KI]: 0,53 [0,18; 1,55]	ZN nicht nachgewiesen
Untersuchungen	RR [95% KI]: 0,19 [0,01; 3,93]	ZN nicht nachgewiesen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	RR [95% KI]: 2,53 [0,68; 9,41]	ZN nicht nachgewiesen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	RR [95% KI]: 2,30 [0,97; 5,45]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen des Nervensystems	RR [95% KI]: 2,21 [0,58; 8,45]	ZN nicht nachgewiesen
Psychiatrische Erkrankungen	RR [95% KI]: 0,32 [0,01; 7,72]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR [95% KI]: 4,26 [0,93; 19,53]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	RR [95% KI]: 0,79 [0,35; 1,79]	ZN nicht nachgewiesen
Chirurgische und medizinische Eingriffe	RR [95% KI]: 1,89 [0,17; 20,76]	ZN nicht nachgewiesen
Gefäßerkrankungen	RR [95% KI]: 0,38 [0,07; 1,93]	ZN nicht nachgewiesen
¹ : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; ² : Wert bei Angabe von drei Dezimalstellen nach dem Komma (RR: 1,217 [0,996; 2,049]); ³ LSR: Lokale Hautreaktion (englisch: <i>local skin reactions</i>); UE: unerwünschtes Ereignis; RR: Relatives Risiko; 95% KI: 95% Konfidenzintervall; n. a.: nicht auswertbar; SOC: System Organ Class		

Verlängerung des Überlebens (Mortalität):

Für den Endpunkt tödliche UE zeigte sich in der Studie LP0041-1120 kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure. Damit ist für den Endpunkt Mortalität kein Zusatznutzen belegt.

Verbesserung des Gesundheitszustandes:

In der Studie LP0041-1120 wurde für die Wirksamkeitsendpunkte vollständige Abheilung bzw. partielle Abheilung ein jeweils signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure) zugunsten von Ingenolmebutat festgestellt (RR [95% KI]: 1,47 [1,11; 1,95] bzw. RR [95% KI]: 1,33 [1,11; 1,59]).

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde/konnte kein Zusatznutzen nachgewiesen.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure bei krankheitsbedingten Symptomen** auf Basis der Responsekriterien Vollständige Abheilung und Partielle Abheilung.

Verbesserung der Verträglichkeit

In der Auswertung der Sicherheitsdaten der Studie LP0041-1120 wurden weniger Therapieabbrüche aufgrund von UE mit RR [95 % KI] von 0,35 [0,15; 0,81] und weniger Studienabbrüche aufgrund von UE mit RR [95% KI]: 0,33 [0,13; 0,83]) festgestellt. Beides bedeutet einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dem steht ein Hinweis auf einen Schaden mit beträchtlichem Ausmaß für den Endpunkt Schorf an Anwendungsstelle mit RR [95% KI]: 3,16 [1,29; 7,73]) gegenüber. Dieses Ereignis ist gut behandelbar.

Für alle weiteren Endpunkte der Sicherheit ist kein Zusatznutzen nachgewiesen.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure bei der Verträglichkeit** auf Basis der Endpunkte Therapieabbruch aufgrund von UE und Studienabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung des Endpunkts Schorf an der Anwendungsstelle.

Subgruppenanalysen

Der Zusatznutzen wurde ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet. Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten bei allen oben genannten Endpunkten nur vereinzelt signifikante Interaktionstests. Die Ergebnisse waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Daneben gab es einige Zufallsbefunde, die nicht konsistent innerhalb ähnlicher Endpunktkategorien eine Interaktion zeigten. Auch gibt es hier keine medizinische Rationale für von der Gesamtpopulation abweichende Ergebnisse für einzelne Subgruppen von Patienten. Diese Befunde werden somit als nicht maßgebend bzgl. der Schlussfolgerung eingestuft und der Zusatznutzen wird von den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ingenolmebutat bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen, da es sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure (3 %) um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.

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) 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)

Die Zielpopulation für Ingenolmebutat Gel besteht aus erwachsenen Patienten mit nicht-HK/HT AK Läsionen. Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten mit zunehmendem Alter mehr als eine AK Läsion haben. Außerdem ist durch die natürliche Fluktuation der Krankheit, definiert durch kontinuierliche Neu- und Rückbildungen von AK Läsionen, die Entstehung einer nicht-HK/HT AK Läsion nur eine Frage der Zeit. Deshalb liegen, über den vollständigen Krankheitsverlauf gesehen, bei allen Patienten AK Läsionen im für Ingenolmebutat Gel zugelassenem Behandlungsbereich vor. Dementsprechend wird im weiteren Verlauf mit der geringfügigen Überschätzung gearbeitet, dass die Gesamtpopulation von Patienten mit nicht-HK/HT AK (wiederum 89 % – 97 % der Gesamtpopulation AK) der Zielpopulation entspricht.

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)

Im Krankheitsgebiet AK besteht ein Bedarf an topischen Medikamenten und Behandlungsregimen, hauptsächlich in der Verbesserung der feldgerichteten Therapie zur Behandlung von klinischen und subklinischen AK-Läsionen und der Prävention der Progression zum SCC. Weitere Ziele sind eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Förderung der Adhärenz, z. B. durch eine Verkürzung der Behandlungsdauer, ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Therapieeffizienz und Nebenwirkungen sowie einem guten kosmetischen Ergebnis. Neben Ingenolmebutat Gel hat im Rahmen der pharmakologischen Feldtherapien nur die Tageslicht-PDT eine vergleichbar kurze Anwendungsdauer. Im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure (3 %) zeigt Ingenolmebutat eine Verbesserung der Verträglichkeit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen	1.423.727 – 3.701.690
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Die Bevölkerungsgröße für das Jahr 2016 (82,5217 Millionen, Stichtag 31.12.2016) in Deutschland wurde der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Basis des Zensus von 2011 des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2016 entnommen. Als obere und untere Grenzen der Prävalenzschätzungen wurden Daten von Augustin (2 %) und Guther (5,2 %) herangezogen. Die Anzahl der GKV-Versicherten (Mitglieder und Familienversicherte) lag im Jahr 2016 bei 71,405 Millionen. Damit lag der Anteil der GKV-Versicherten im Jahr 2016 bei 86,53 %.

Aufgrund der angeführten Argumente und der unklaren Evidenz hinsichtlich des Anteils an Patienten mit nicht-HK/HT AK Läsionen, wird die Berechnungen der Zielpopulation auf der Grundlage der vollständigen AK Population durchgeführt. Hierbei kommt es zu einer Überschätzung der tatsächlichen Patientenzahl. Zusätzlich handelt es sich bei dieser Hochrechnung der GKV-Population um eine theoretische Darstellung, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle AK Patienten zum einen behandelt werden und zum anderen bei ihrer Behandlung ein topisches Präparat erhalten.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: 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	Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen	Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen	beträchtlich	1.423.727 – 3.701.690
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 1-12 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. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt beide Abschätzungen bezüglich der Prävalenz.

Tabelle 1-12: 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-hyperkeratosen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen	94,56	134.627.625,12 – 350.031.806,40
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
134.627.625,12 – 350.031.806,40

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem, als beträchtlich einzustufenden, Zusatznutzen entspricht der Zielpopulation. Die Angaben in Tabelle 1-14 und Tabelle 1-15 entsprechen somit den Angaben in Tabelle 1-12 und Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: 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	Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen	Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen	94,56	134.627.625,12 – 350.031.806,40
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
134.627.625,12 – 350.031.806,40

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: 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	Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen	98,20	139.809.991,40 – 363.505.958,00
A	Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen	5-FU Creme (5 %)	Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen	51,77 – 103,54	73.706.346,40 – 383.272.982,60
A	Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen	Kryotherapie	Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

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 folgende Darstellung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß Fach- und Gebrauchsinformation des verschreibungspflichtigen Ingenolmebutat Gel bezieht sich auf die aktuelle Fachinformation (Stand 07/2017). Hierbei ist die zugelassene Dosierung zu verwenden, sowie alle Gegenanzeigen, besondere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Neben- und Wechselwirkungen zu berücksichtigen. Es bestehen keine Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte, des medizinischen Personals oder die Infrastruktur. Weiterhin bedarf es keiner speziellen Notfallmaßnahmen bzw. einer dafür erforderlichen Ausrüstung. Wechselwirkungen mit Lebensmitteln bestehen nicht und es sind keine Wechselwirkungen mit systemisch absorbierten Arzneimitteln zu erwarten, da Ingenolmebutat Gel nicht systemisch absorbiert wird. Ebenfalls sind weder kurz- noch langfristige Überwachungsmaßnahmen angezeigt. Die Wirksamkeit der Behandlung ist erst nach Abklingen der lokalen Hautreaktion, ungefähr 8 Wochen nach Behandlungsbeginn, angemessen zu beurteilen.

Anwendungsbestimmungen

- Bis zur Verwendung muss Ingenolmebutat Gel im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werde und die Tuben sind nach dem ersten Öffnen zu entsorgen.
- Das Gel aus einer Tube auf eine Fingerspitze drücken, auf eine Fläche von 25 cm² auftragen, das Gel sanft in die Behandlungsfläche einmassieren und 15 Minuten trocknen lassen.
- Die Auftragung sollte nicht direkt nach dem Duschen oder weniger als 2 Stunden vor dem Zubettgehen durchgeführt werden.
- Nach Auftragen des Gels sind sofort Hände mit Wasser und Seife waschen. Falls die Hände behandelt werden, soll nur die zum Auftragen des Gels benutzte Fingerspitze gewaschen werden.
- Keine Berührung und Waschen der behandelten Fläche innerhalb von 6 Stunden nach Auftragen des Arzneimittels, sowie keine Abdeckung der behandelten Fläche mit Okklusivverbänden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Ingenolmebutat Gel darf nicht eingenommen, im Bereich offener Wunden oder geschädigter Haut mit beeinträchtigter Barrierefunktion aufgetragen oder 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. Weiterhin wird von einer Anwendung in der Schwangerschaft abgeraten. Es bestehen keine Anzeichen für potentielle Photoirritation oder lichtallergische Effekte, jedoch sollte aufgrund der Natur der Erkrankung ein übermäßiger Kontakt mit Sonnenlicht (inklusive Höhensonne und Solarium) vermieden oder minimiert werden. Wird Ingenolmebutat Gel überdosiert kann es zu einer erhöhten Inzidenz von lokalen Hautreaktionen führen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit des Auftretens von Hautveränderungen im Behandlungsareal (Keratoakanthome), welches eine ärztliche Begutachtung benötigt. Eine detaillierte Auflistung der möglichen Nebenwirkungen ist in der Fachinformation einzusehen.

Gegenanzeigen

Ingenolmebutat Gel ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Medikaments.

Risk-Management-Plan

Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.

Des Weiteren wurden für den Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) für Ingenolmebutat kein Anhang IV erstellt.

Ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen (Stand: 07/2017). Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Ingenolmebutat Gel unbedingt zu beachten.