

IQWiG-Berichte – Nr. 685

# **Ingenolmebutat (aktinische Keratose) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A18-55  
Version: 1.0  
Stand: 29.11.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Ingenolmebutat (aktinische Keratose) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

03.09.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-55

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Heiko Traupe, Hautklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Münster

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Bent Müller
- Gertrud Egger
- Tatjana Hermanns
- Stefan Kobza
- Christopher Kunigkeit
- Matthias Maiworm
- Beate Wieseler
- Natalia Wolfram

**Schlagwörter:** Ingenolmebutat, Keratose – Aktinische, Nutzenbewertung, NCT02406014

**Keywords:** Ingenol Mebutate, Keratosis – Actinic, Benefit Assessment, NCT02406014

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite      |
|--|------------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>vi</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>vii</b> |
| <b>1 Hintergrund</b> .....   | <b>1</b>   |
| <b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....  | <b>1</b>   |
| <b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....  | <b>2</b>   |
| <b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....  | <b>2</b>   |
| <b>2 Nutzenbewertung</b> .....   | <b>4</b>   |
| <b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....   | <b>4</b>   |
| <b>2.2 Fragestellung</b> .....   | <b>9</b>   |
| <b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....   | <b>9</b>   |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien .....  | 10         |
| 2.3.2 Studiencharakteristika .....   | 10         |
| <b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....   | <b>15</b>  |
| 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....  | 15         |
| 2.4.2 Verzerrungspotenzial.....  | 16         |
| 2.4.3 Ergebnisse .....   | 18         |
| 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....  | 22         |
| <b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....   | <b>22</b>  |
| 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....  | 22         |
| 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....   | 24         |
| <b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....  | <b>26</b>  |
| <b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....                                      | <b>28</b>  |
| 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....                            | 28         |
| 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....                                   | 28         |
| 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....   | 28         |
| 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse..... | 29         |
| 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....   | 31         |
| 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....   | 31         |
| 2.7.2.3.2 Studienpool .....  | 32         |
| 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....             | 33         |
| 2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....  | 33         |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 2.7.2.4.2  | Verzerrungspotenzial .....  | 33        |
| 2.7.2.4.3  | Ergebnisse .....  | 34        |
| 2.7.2.5    | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte<br>Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....  | 41        |
| 2.7.2.6    | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht<br>randomisierte vergleichende Studien.....  | 41        |
| 2.7.2.7    | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere<br>Untersuchungen .....  | 41        |
| 2.7.2.8    | Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis<br>des Zusatznutzens .....   | 41        |
| 2.7.2.8.1  | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....  | 41        |
| 2.7.2.8.2  | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen<br>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für<br>die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 42        |
| 2.7.2.9    | Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und<br>Surrogatendpunkte .....   | 42        |
| 2.7.2.9.1  | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....  | 42        |
| 2.7.2.9.2  | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender<br>Studien und weiterer Untersuchungen .....   | 42        |
| 2.7.2.9.3  | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren<br>Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch<br>nicht vorliegen.....                                   | 42        |
| 2.7.2.9.4  | Verwendung von Surrogatendpunkten.....  | 43        |
| <b>3</b>   | <b>Kosten der Therapie .....</b>  | <b>44</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch<br/>bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>  | <b>44</b> |
| 3.1.1      | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....   | 44        |
| 3.1.2      | Therapeutischer Bedarf .....  | 44        |
| 3.1.3      | Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....  | 44        |
| 3.1.4      | Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....  | 47        |
| <b>3.2</b> | <b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche<br/>Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>   | <b>48</b> |
| 3.2.1      | Behandlungsdauer .....  | 48        |
| 3.2.2      | Verbrauch .....   | 49        |
| 3.2.3      | Kosten.....   | 49        |
| 3.2.4      | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....  | 49        |
| 3.2.5      | Jahrestherapiekosten.....   | 49        |
| 3.2.6      | Versorgungsanteile .....  | 50        |
| <b>3.3</b> | <b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>  | <b>50</b> |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>4</b> | <b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>  | <b>51</b> |
| 4.1      | Zugelassene Anwendungsgebiete.....  | 51        |
| 4.2      | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                   | 51        |
| 4.3      | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....                                       | 52        |
| 4.4      | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....   | 53        |
| 4.5      | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 53        |
| <b>5</b> | <b>Literatur .....</b>  | <b>56</b> |
|          | Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....   | 59        |
|          | Anhang B - Ergebnisse zum Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut .....  | 61        |
|          | Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... | 62        |

## Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....   | 2            |
| Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ingenolmebutat.....  | 4            |
| Tabelle 3: Ingenolmebutat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....   | 8            |
| Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ingenolmebutat.....  | 9            |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-<br>Hyaluronsäure .....   | 10           |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich:<br>Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure.....   | 11           |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat<br>vs. Diclofenac-Hyaluronsäure .....   | 12           |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:<br>Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure.....   | 14           |
| Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:<br>Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure.....   | 15           |
| Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs.<br>Diclofenac-Hyaluronsäure .....  | 16           |
| Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter<br>Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure .....   | 17           |
| Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter<br>Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure.....  | 19           |
| Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ingenolmebutat vs.<br>Diclofenac-Hyaluronsäure .....  | 24           |
| Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ingenolmebutat im<br>Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure.....   | 25           |
| Tabelle 15: Ingenolmebutat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | 26           |
| Tabelle 16: Ingenolmebutat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | 51           |
| Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | 52           |
| Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....                                      | 53           |
| Tabelle 19: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 2$ % in mindestens 1 Studienarm) –<br>RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure (jeweils zu<br>Woche 17) .....  | 59           |
| Tabelle 20: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 1$ % in mindestens 1 Studienarm) –<br>RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure (jeweils zu<br>Woche 17) ..... | 60           |
| Tabelle 21: Ergänzende Ergebnisse zum Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut –<br>RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure.....                                   | 61           |

### Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| 5-FU             | 5-Fluorouracil  |
| BKK              | Betriebskrankenkasse  |
| BLOCF            | Baseline Observation carried forward  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung   |
| ICD-10           | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| LLT              | Lowest Level Term   |
| LOCF             | Last Observation carried forward  |
| MedDRA           | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung                                |
| nicht HK/HT      | nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen  |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer  |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)  |
| SUE              | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  |
| SOC              | System Organ Class (Systemorganklasse)  |
| UE               | unerwünschtes Ereignis  |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ingenolmebutat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 14.01.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt.

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.09.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

## 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| <b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>  |  |
|---|--|
| Abschnitt 2.1   | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung   |
| Abschnitte 2.2 bis 2.6  | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail<br>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht  |
| Abschnitt 2.7   | Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:<br>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)<br>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) |
| <b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>  |  |
| Abschnitte 3.1 und 3.2  | Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:<br>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)<br>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)                      |
| Abschnitt 3.3   | ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung   |
| <b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>                               |  |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5  | ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]   |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer |  |

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ingenolmebutat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 14.01.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt.

Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.09.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen (nicht HK/HT) aktinischen Keratosen.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ingenolmebutat

| Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  |
|---|--|
| Erwachsene mit nicht hyperkeratotischen und nicht hypertrophen aktinischen Keratosen  | <b>Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %)</b> oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen |
| a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.<br>5-FU: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer |  |

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) (nachfolgend als Diclofenac-Hyaluronsäure genannt).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 120 Tagen herangezogen.

#### Ergebnisse

##### Studiendesign

Bei der Studie LP0041-1120 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie, in der Ingenolmebutat mit Diclofenac-Hyaluronsäure verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit 4 bis 8 nicht HT/HK klinisch typischen,

sichtbaren und diskreten aktinischen Keratosen innerhalb einer 25 cm<sup>2</sup> großen Behandlungsfläche im Gesicht oder auf der Kopfhaut. Ingenolmebutat ist auch für die topische Behandlung von aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten zugelassen jedoch in einer höheren Dosierung, als für die Behandlung von aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut. Die Wahl der richtigen Dosierung ist dabei inhaltlich relevant, da die Anwendung höherer Dosen Ingenolmebutat beispielsweise zu mehr Nebenwirkungen führen kann. Da in der Studie keine Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten untersucht wurden, können keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ingenolmebutat für diese Patientengruppe getroffen werden.

Insgesamt wurden 502 Patientinnen und Patienten in die beiden Studienarme randomisiert einer Behandlung mit Ingenolmebutat (N = 255) oder Diclofenac-Hyaluronsäure (N = 247) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und anatomischer Lage der Läsionen (Gesicht oder Kopfhaut).

Während der Studiendauer von 120 Tagen (17 Wochen) haben Patientinnen und Patienten im Ingenolmebutat-Arm abhängig vom Ansprechen auf die Therapie zu Woche 8 jeweils 1 oder 2 Behandlungszyklen und Patientinnen und Patienten im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm 1 Behandlungszyklus erhalten. Ingenolmebutat sollte 1-mal täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen und Diclofenac-Hyaluronsäure sollte 2-mal täglich für 90 Tage auf die Behandlungsfläche aufgetragen werden. Für Patientinnen und Patienten des Ingenolmebutat-Arms, bei denen zu Woche 8 keine vollständige Rückbildung der Läsionen vorlag, wurde ein 2. Behandlungszyklus initiiert.

Der primäre Endpunkt der Studie war die vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen nach 1 Behandlungszyklus, beurteilt zu Woche 8 für Patientinnen und Patienten des Ingenolmebutat-Arms und zu Woche 17 für Patientinnen und Patienten des Diclofenac-Hyaluronsäure-Arms. Unter weiteren relevanten Endpunkten wurden die Gesamtmortalität sowie Endpunkte aus der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

### **Verzerrungspotenzial**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LP0041-1120 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Gesamtmortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 und Reaktion an der Applikationsstelle wird als hoch eingestuft. Für die Endpunkte Plattenepithelkarzinom der Haut und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) liegen keine verwertbaren Daten vor, auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte wird daher verzichtet.

### **Ergebnisse**

#### ***Mortalität***

In der Studie LP0041-1120 sind keine Todesfälle im Ingenolmebutat-Arm und 2 Todesfälle im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm aufgetreten. Es zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität

kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### ***Vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17***

Die vollständige Rückbildung der sichtbareren Läsionen stellt als Symptom einen an sich patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Bewertung des Endpunkts vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen wird in beiden Behandlungsgruppen der Anteil der Patientinnen und Patienten herangezogen, bei dem am Ende der gesamten Studienbeobachtung zu Woche 17 (und im Ingenolmebutat-Arm unabhängig von der erhaltenen Anzahl an Behandlungen) keine Läsionen sichtbar waren.

Für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zeigt sich zum Zeitpunkt 17 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure.

Bei der Interpretation der Ergebnisse für diesen Endpunkt ist zu berücksichtigen, dass 26 % der Patientinnen und Patienten des Ingenolmebutat-Arms, welche zu Woche 8 läsionsfrei waren, bis zur Woche 17 erneut Läsionen entwickelten. Dies zeigt, dass eine dauerhafte bzw. längerfristige Läsionsfreiheit für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten des Ingenolmebutat-Arms nicht erreicht wird. Es bleibt unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten es zu weiteren Rezidiven kommt. Für den Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm liegen gar keine Daten zu Rezidiven vor, weil der optimale therapeutische Effekt von Diclofenac-Hyaluronsäure unter Umständen erst nach 120 Tagen – d. h. mit Beendigung der Studie – eintritt und somit keine Nachbeobachtung der Rezidive eingeplant war. Der Einfluss von Rezidiven unter Diclofenac-Hyaluronsäure auf den langfristigen Effekt zur vollständigen Rückbildung der sichtbaren Läsionen ist damit ebenso wie der Einfluss weiterer Rezidive unter Ingenolmebutat nicht einschätzbar.

#### ***Plattenepithelkarzinom der Haut.***

Die Frage, ob und wie die Behandlung mit Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure die Transformation von aktinischen Keratosen in die Malignität (Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms) verändert, wurde in der Studie nicht explizit untersucht. In der Studie erfolgte lediglich eine Dokumentation von krebsbezogenen Ereignissen an und außerhalb der Applikationsstelle im Rahmen der Erhebung von UEs während der 17 Wochen Studiendauer. Diese Daten sind jedoch zum einen aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen und zum anderen wegen unzureichender Information über die Lokalisation der Plattenepithelkarzinome nicht verwertbar.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

In der Studie LP0041-1120 wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### ***Nebenwirkungen***

#### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### ***Abbruch wegen UEs***

Die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs sind wegen deutlich unterschiedlicher Applikationsdauern von Ingenolmebutat (3 Tage) und Diclofenac-Hyaluronsäure (90 Tage) nicht verwertbar. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### ***Spezifische UEs***

##### ***Reaktion an der Applikationsstelle***

Für den Endpunkt Reaktion an der Applikationsstelle zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ingenolmebutat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver Effekt für Ingenolmebutat im Vergleich mit Diclofenac-Hyaluronsäure für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 wird als beträchtlich eingeschätzt, weil es sich um eine nicht schwerwiegende Symptomatik handelt. Auf Basis der Studie lässt sich jedoch keine Aussage über die langfristige Nachhaltigkeit dieses Effekts treffen.

Zudem bleibt es unklar, ob und wie sich die sichtbare Läsionsfreiheit zu einem bestimmten Zeitpunkt langfristig auf die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms aus aktinischen Keratosen auswirkt. Verwertbare Daten zu dem Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut liegen nicht vor.

Insgesamt ergibt sich für Erwachsene mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal beträchtlichen Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ingenolmebutat.

Tabelle 3: Ingenolmebutat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens   |
|---|--|---|
| Erwachsene mit nicht hyperkeratotischen und nicht hypertrophen aktinischen Keratosen  | <b>Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %)</b> oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen | Erwachsene mit aktinischen Keratosen im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich |
|   |  | Erwachsene mit aktinischen Keratosen an Stamm und / oder Extremitäten: Zusatznutzen nicht belegt  |
| a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.<br>5-FU: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer |  |   |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen (nicht HK/HT) aktinischen Keratosen.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ingenolmebutat

| Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  |
|---|--|
| Erwachsene mit nicht hyperkeratotischen und nicht hypertrophen aktinischen Keratosen  | <b>Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %)</b> oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen |
| a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.<br>5-FU: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer |  |

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) (nachfolgend als Diclofenac-Hyaluronsäure genannt).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 120 Tagen herangezogen. Der pU legt keine Mindeststudiendauer fest.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ingenolmebutat (Stand zum 13.07.2018)
- bibliografische Recherche zu Ingenolmebutat (letzte Suche am 25.06.2018)
- Suche in Studienregistern zu Ingenolmebutat (letzte Suche am 26.06.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ingenolmebutat (letzte Suche am 06.09.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure

| Studie      | Studienkategorie   |  |                               |
|-------------|--|--|-------------------------------|
|             | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels<br>(ja / nein) | Gesponserte Studie <sup>a</sup><br>(ja / nein) | Studie Dritter<br>(ja / nein) |
| LP0041-1120 | nein   | ja   | nein                          |

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure

| Studie   | Studiendesign        | Population  | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer   | Ort und Zeitraum der Durchführung                                     | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>  |
|--|----------------------|---|---|--|---|--|
| LP0041-1120  | RCT, offen, parallel | Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre) mit 4–8 klinisch typischen, sichtbaren und diskreten aktinischen Keratosen in einer zusammenhängenden 25 cm <sup>2</sup> großen Behandlungsfläche im Gesicht oder auf der Kopfhaut ohne atypisches klinisches Erscheinungsbild <sup>b</sup> | Ingenolmebutat (N = 255)<br>Diclofenac-Hyaluronsäure (N = 247)      | Behandlung:<br>▪ Ingenolmebutat: 1-mal täglich für 3 Tage <sup>c</sup><br>▪ Diclofenac-Hyaluronsäure: 2-mal täglich für 90 Tage<br>Beobachtung: bis Woche 17 (Tag 120) | 33 Zentren in Deutschland, Großbritannien, Spanien<br>04/2015–06/2016 | primär: vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen <sup>d</sup><br>sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs |
| <p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten.</p> <p>b: wie z. B. hypertrophische, hyperkeratotische Läsionen oder ein Hauthorn</p> <p>c: bei nicht vollständiger Rückbildung der sichtbaren Läsionen zu Woche 8, wurde ein 2. Behandlungszyklus nach identischem Schema begonnen</p> <p>d: ausgewertet zu Woche 8 für die Behandlung mit Ingenolmebutat und zu Woche 17 für die Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> |                      |   |   |  |   |  |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure

| Studie  | Intervention   | Vergleich   |
|---|--|---|
| LP0041-1120   | Ingenolmebutat-Gel 0,015 % <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1. Behandlungszyklus: 1-mal täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen</li> <li>▪ ggf. 2. Behandlungszyklus bei persistierenden oder neu auftretenden AKs im Behandlungsbereich nach 8 Wochen: 1-mal täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung:</b><br/> <u>Erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inhalative, nasale, intraartikuläre, ophthalmische und intraaurikuläre Kortikosteroide</li> <li>▪ nicht medizinische bzw. nicht irritierende Lotionen, Cremes oder Sonnenschutz</li> </ul> <p><u>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 2 Wochen vor Studienbeginn innerhalb von 5 cm um die Behandlungsfläche:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Verwendung von flüssigem Stickstoff, chirurgische Exzision, Dermabraison, Kürettage, chemisches Peeling mit mittlerer oder größerer Tiefe, Laser-Resurfacing</li> <li>▫ topische keratolytische Produkte (z. B. <math>\alpha</math>- oder <math>\beta</math>-Hydroxysäuren, Salicylsäure, Harnstoff, Retinoiden oder leichte chemische Peelings)</li> <li>▫ topische medizinische Cremes, Salben, Lotionen, Gels, Schäumen oder Sprays, einschließlich topische Stereoiden oder topisches Methotrexat</li> <li>▫ künstliche Bräunungsmittel</li> </ul> </li> <li>▪ bis 4 Wochen vor Studienbeginn:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ immunmodulierende Medikamente (z. B. Azatioprin)</li> <li>▫ Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Vinblastin, Chlorambucil, Methotrexat)</li> <li>▫ Interferon Induktoren</li> <li>▫ systemische Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Prednison)</li> <li>▫ Behandlung mit 5-Fluorouracil, Imiquimod, Ingenolmebutat oder topisch Diclofenac</li> <li>▫ Behandlung mit ultraviolettem Licht (UVA und UVB)</li> </ul> </li> </ul> | Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 3 %, 2-mal täglich für 90 Tage |
| AK: aktinische Keratose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus |  |   |

### Studiendesign

Bei der Studie LP0041-1120 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie, in der Ingenolmebutat mit Diclofenac-Hyaluronsäure verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit 4 bis 8 nicht HT/HK klinisch typischen, sichtbaren und diskreten aktinischen Keratosen innerhalb einer 25 cm<sup>2</sup> großen Behandlungsfläche im Gesicht oder auf der Kopfhaut. Patientinnen und Patienten mit den Läsionen auf der periorbitalen, perioralen Haut und um die Nasenlöcher herum waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 502 Patientinnen und Patienten in die beiden Studienarme randomisiert und in einem Verhältnis von 1:1 einer Behandlung mit Ingenolmebutat (N = 255) oder Diclofenac-Hyaluronsäure (N = 247) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und anatomischer Lage der Läsionen (Gesicht oder Kopfhaut).

Während der Studiendauer von 120 Tagen (17 Wochen) fanden insgesamt 3 (Ingenolmebutat-Arm) bzw. 2 (Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm) Visiten statt.

- Zur Visite 1 wurden Patientinnen und Patienten u. a. auf Studieneignung geprüft und einem Behandlungsarm zugeteilt. Ingenolmebutat musste 1-mal täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen und Diclofenac-Hyaluronsäure musste 2-mal täglich für 90 Tage auf der Behandlungsfläche aufgetragen werden (siehe Tabelle 7). Die Dosierung und Art der Anwendung beider Wirkstoffe entsprechen den Anforderungen der Fachinformation [3,4].
- Visite 2 zu Woche 8 (Tag 57) fand nur für Patientinnen und Patienten des Ingenolmebutat-Arms statt. Bei dieser Visite wurden die Läsionen bewertet und unerwünschte Ereignisse (UEs) dokumentiert. Bei nicht vollständiger Rückbildung der Läsionen wurde ein 2. Behandlungszyklus nach gleichem Schema initiiert. Die Patientinnen und Patienten, bei denen keine Läsionen sichtbar waren, wurden nicht weiter behandelt.
- Visite 3 zu Woche 17 (Tag 120) fand für alle Patientinnen und Patienten beider Arme statt und diente u. a. der abschließenden Bewertung der Läsionen und der Dokumentation aufgetretener UEs.

Zusammenfassend wurden während der Studie im Ingenolmebutat-Arm, abhängig vom Ansprechen auf die Therapie zu Woche 8, 1 oder 2 Behandlungszyklen durchgeführt (je 3 Tage Applikationsdauer); im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm erhielten die Patientinnen und Patienten 1 Behandlungszyklus (über 90 Tage Applikationsdauer).

Der primäre Endpunkt der Studie war die vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen nach 1 Behandlungszyklus, beurteilt zu Woche 8 für Patientinnen und Patienten des Ingenolmebutat-Arms und zu Woche 17 für Patientinnen und Patienten des Diclofenac-Hyaluronsäure-Arms. Unter weiteren relevanten Endpunkten wurden die Gesamtmortalität sowie Endpunkte aus der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

### ***Die Studie untersucht ausschließlich Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut***

Wie oben beschrieben, wurden in der Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut untersucht. Ingenolmebutat ist allerdings auch für die topische Behandlung von aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten zugelassen, jedoch in einer höheren Dosierung [5]. Die Wahl der richtigen Dosierung (150 Mikrogramm/g für Gesicht und Kopfhaut und 500 Mikrogramm/g für Stamm und Extremitäten) ist dabei inhaltlich relevant, da die Anwendung von 500 Mikrogramm/g Ingenolmebutat beispielsweise zu mehr Nebenwirkungen führen kann. Aus diesem Grund können auf Basis der Studie LP0041-1120 keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ingenolmebutat für Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten getroffen werden.

### Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure

| Studie<br>Charakteristika<br>Kategorie  | Ingenolmebutat       | Diclofenac-Hyaluronsäure |
|---|----------------------|--------------------------|
| <b>LP0041-1120</b>  | N <sup>a</sup> = 255 | N <sup>a</sup> = 247     |
| Alter [Jahre], MW (SD)  | 74,1 (8,2)           | 73,6 (8,4)               |
| Geschlecht [w / m], %   | 15,3 / 84,7          | 14,2 / 85,8              |
| ethnische Herkunft, n (%)   |                      |                          |
| kaukasisch  | 255 (100)            | 246 (99,6)               |
| asiatisch   | 0 (0)                | 1 (0,4)                  |
| Applikationsstelle, n (%)   |                      |                          |
| Gesicht   | 207 (81,2)           | 196 (79,4)               |
| Kopfhaut  | 48 (18,8)            | 51 (20,6)                |
| Fitzpatrick Hauttyp   |                      |                          |
| Typ I   | 36 (14,1)            | 33 (13,4) <sup>b</sup>   |
| Typ II  | 181 (71,0)           | 169 (68,7) <sup>b</sup>  |
| Typ III   | 35 (13,7)            | 42 (17,1) <sup>b</sup>   |
| Typ IV  | 3 (1,2)              | 2 (0,8) <sup>b</sup>     |
| Anzahl der Läsionen zu Studienbeginn, Median [Min; Max]   | 6 [4; 8]             | 6 [4; 9]                 |
| Anzahl der vorbehandelten Patienten zu Studienbeginn, n (%)   | 206 (80,8)           | 191 (77,3)               |
| Therapieabbruch, n (%)  | k. A.                | k. A.                    |
| Studienabbruch, n (%)   | 22 (8,6)             | 36 (14,6)                |
| a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.  |                      |                          |
| b: Die Werte beziehen sich auf N = 246, weil für 1 Patientin oder 1 Patient keine Bestimmung des Hauttyps durchgeführt wurde.   |                      |                          |
| k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich |                      |                          |

Im Wesentlichen sind die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 74 Jahre alt, überwiegend männlich (etwa 85 %) und fast ausschließlich kaukasischer Herkunft (> 99 %). Die zu behandelnde Läsion befand sich hauptsächlich im Gesicht (etwa 80 %).

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure

| Studie      | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung                |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-------------|---|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|             |   |                                 | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| LP0041-1120 | ja  | ja                              | nein                       | nein                 | ja                                    | ja                      | niedrig                               |

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LP0041-1120 als niedrig eingestuft. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials als niedrig entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17
  - Plattenepithelkarzinom der Haut
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - Abbruch wegen UEs
  - Reaktion an der Applikationsstelle

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen eine andere Operationalisierung betrachtet und zudem weitere Endpunkte heranzieht. Den Endpunkt

Plattenepithelkarzinom der Haut schließt der pU in seine Bewertung dagegen nicht ein (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure

| Studie  | Endpunkte        |  |                                 |                                    |      |                   |   |
|---|------------------|--|---------------------------------|------------------------------------|------|-------------------|---|
|   | Gesamtmortalität | Vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 | Plattenepithelkarzinom der Haut | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs | Abbruch wegen UEs | Reaktion an der Applikationsstelle <sup>c</sup> |
| LP0041-1120   | ja               | ja   | nein <sup>a</sup>               | nein <sup>b</sup>                  | ja   | nein <sup>a</sup> | ja  |
| a: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung<br>b: Endpunkt nicht erhoben<br>c: operationalisiert über die UEs auf LLT-Ebene der MedDRA<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; LLT: Lowest Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |                  |  |                                 |                                    |      |                   |   |

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure

| Studie  | Studieebene | Endpunkte        |  |                                 |                                    |      |                   |   |
|---|-------------|------------------|--|---------------------------------|------------------------------------|------|-------------------|---|
|   |             | Gesamtmortalität | Vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 | Plattenepithelkarzinom der Haut | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs | Abbruch wegen UEs | Reaktion an der Applikationsstelle <sup>a</sup> |
| LP0041-1120   | N           | N                | H <sup>b</sup>   | - <sup>c</sup>                  | - <sup>d</sup>                     | N    | - <sup>e</sup>    | H <sup>b, e</sup>                               |
| a: operationalisiert über die UEs auf LLT-Ebene der MedDRA<br>b: unklare (vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen) bzw. fehlende Verblindung (Reaktionen an der Applikationsstelle) bei subjektiver Endpunkterhebung<br>c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung<br>d: Endpunkt nicht erhoben<br>e: kürzere Intervalle bis zur Endpunkterhebung im Ingenolmebutat-Arm<br>H: hoch; LLT: Lowest Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |             |                  |  |                                 |                                    |      |                   |   |

Das Verzerrungspotenzial der berücksichtigten Endpunkte wird für die Endpunkte Gesamtmortalität und SUEs als niedrig und für die Endpunkte vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen und Reaktion an der Applikationsstelle als hoch eingeschätzt. Für die Endpunkte Plattenepithelkarzinom der Haut und Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte wird daher verzichtet.

Für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund einer unklaren Verblindung bei der Endpunkterhebung (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2).

Dem Endpunkt Reaktion an der Applikationsstelle wird ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial zugeordnet. Zum einen ist dies durch das offene Studiendesign begründet. Zum anderen hatten Patientinnen und Patienten im Ingenolmebutat-Arm durch eine zusätzliche geplante Visite zu Woche 8 eine zusätzliche Möglichkeit, von UEs zu berichten, während für Patientinnen und Patienten im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm nur eine Visite zu Woche 17 vorgesehen war. Dadurch ist ein hohes Verzerrungspotenzial durch einen Erinnerungsbias (Recall-Bias) möglich (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2).

Die oben beschriebene Einschätzung weicht dahin gehend von der des pU ab, als dass dieser das Verzerrungspotenzial für alle von ihm eingeschlossenen Endpunkte als niedrig einschätzt.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ingenolmebutat mit Diclofenac-Hyaluronsäure bei Patientinnen und Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabellen mit den häufigen UEs und SUEs finden sich in Anhang A. Auf die Darstellung der häufigen Abbrüche wegen UEs im Anhang wird verzichtet, da die Daten für den Endpunkt Abbruch wegen UEs nicht verwertbar sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt   | Ingenolmebutat  |  | Diclofenac-<br>Hyaluronsäure |  | Ingenolmebutat vs.<br>Diclofenac-Hyaluronsäure |
|---|-----------------|--|------------------------------|--|--|
|   | N               | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N                            | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | RR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>           |
| <b>LP0041-1120</b>  |                 |  |                              |  |  |
| <b>Mortalität</b>   |                 |  |                              |  |  |
| Gesamtmortalität  | 247             | 0 (0)  | 234                          | 2 (0,9)  | 0,19 [0,01; 3,93]; 0,155                       |
| <b>Morbidität</b>   |                 |  |                              |  |  |
| vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17  | 255             | 115 (45,1)   | 247                          | 58 (23,5)  | 1,92 [1,48; 2,50]; < 0,001                     |
| <i>vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 8 (ergänzend dargestellt)</i>  | 255             | 88 (34,5)  |                              | <i>nicht erhoben</i>                                   | -  |
| <i>Rezidiv zu Woche 17 (ergänzend dargestellt)</i>  | 88 <sup>b</sup> | 23 (26,1) <sup>c</sup>                                 |                              | <i>nicht erhoben</i>                                   | -  |
| Plattenepithelkarzinom der Haut   |                 |  |                              | keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>                  |  |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität  |                 |  |                              | Endpunkt nicht erhoben                                 |  |
| <b>Nebenwirkungen</b>   |                 |  |                              |  |  |
| <i>UEs (ergänzend dargestellt)</i>  | 247             | 122 (49,4)   | 234                          | 95 (40,6)  | -  |
| SUEs  | 247             | 9 (3,6)  | 234                          | 10 (4,3)   | 0,85 [0,35; 2,06]; 0,776                       |
| Abbruch wegen UEs   |                 |  |                              | keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>                  |  |
| Reaktion an Applikationsstelle (UE)   | 247             | 59 (23,9)  | 234                          | 45 (19,2)  | 1,24 [0,88; 1,75]; 0,248                       |
| <p>a: p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [6]])</p> <p>b: Der Wert beschreibt die Gesamtheit aller Patientinnen und Patienten, welche zu Woche 8 läsionsfrei waren und so ein Rezidiv bis zu Woche 17 entwickeln konnten.</p> <p>c: Eigene Berechnung. Für 1 Patientin oder Patient ohne sichtbare Läsionen nach Woche 8 lagen zu Woche 17 keine Werte vor. Gemäß der BLOCF-Ersetzung ging sie oder er als Patientin bzw. Patient mit Rezidiv in die Auswertung ein.</p> <p>d: Aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen und unzureichender Information zur Lokalisation der Plattenepithelkarzinome sind die Daten zu dem Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut nicht verwertbar (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>e: Vorliegende Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs sind wegen deutlich unterschiedlicher Applikationsdauern von Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure nicht verwertbar (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>BLOCF: Baseline Observation carried forward; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> |                 |  |                              |  |  |

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für die Endpunkte vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 und Reaktion an der Applikationsstelle maximal Anhaltspunkte und für alle weiteren Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### **Mortalität**

In der Studie LP0041-1120 sind keine Todesfälle im Ingenolmebutat-Arm und 2 Todesfälle im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm aufgetreten. Es zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### **Morbidität**

#### ***Vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen***

Die vollständige Rückbildung der sichtbarer Läsionen stellt als Symptom einen an sich patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Bewertung des Endpunkts vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen wird der Anteil der Patientinnen und Patienten herangezogen, bei dem am Ende der gesamten Studienbeobachtung zu Woche 17 (und im Ingenolmebutat-Arm unabhängig von der erhaltenen Anzahl an Behandlungszyklen) keine Läsionen sichtbar waren (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zeigt sich zum Zeitpunkt 17 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist jedoch hoch (siehe Abschnitt 2.4.2). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure.

Bei der Interpretation der Ergebnisse für diesen Endpunkt ist zu berücksichtigen, dass 26 % der Patientinnen und Patienten des Ingenolmebutat-Arms, welche zu Woche 8 läsionsfrei waren, innerhalb von 8 Wochen erneut Läsionen entwickelten. Dies zeigt, dass eine dauerhafte bzw. längerfristige Läsionsfreiheit für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten des Ingenolmebutat-Arms nicht erreicht wird. Es bleibt unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten es zu weiteren Rezidiven kommt. Für den Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm liegen gar keine Daten zu Rezidiven vor, weil der optimale therapeutische Effekt von Diclofenac-Hyaluronsäure unter Umständen erst nach 120 Tagen – d. h. mit Beendigung der Studie – eintritt und somit keine Nachbeobachtung der Rezidive eingeplant war. Der Einfluss von Rezidiven unter Diclofenac-Hyaluronsäure auf den Effekt zur vollständigen Rückbildung der sichtbaren Läsionen ist damit ebenso wie der Einfluss weiterer Rezidive unter Ingenolmebutat nicht einschätzbar.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen eine Operationalisierung heranzieht, welche eine Beurteilung des Ansprechens im Ingenolmebutat-Arm zu Woche 8 und im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17 abdeckt und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### ***Plattenepithelkarzinom der Haut***

Die Frage, ob und wie die Behandlung mit Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure die Transformation von aktinischen Keratosen in die Malignität (Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms) verändert, wurde in der Studie nicht explizit untersucht. In der Studie erfolgte zwar eine Dokumentation von krebsbezogenen Ereignissen an und außerhalb der Applikationsstelle im Rahmen der Erhebung von UEs (siehe Tabelle 21 in Anhang B). Diese Daten sind jedoch zum einen aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen und zum anderen wegen unzureichender Information über die Lokalisation der Plattenepithelkarzinome nicht verwertbar (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3).

Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU zieht diesen Endpunkt in seiner Bewertung nicht heran.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der Studie LP0041-1120 wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

#### ***Abbruch wegen UEs***

Die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs sind wegen deutlich unterschiedlicher Applikationsdauern von Ingenolmebutat (3 Tage) und Diclofenac-Hyaluronsäure (90 Tage) nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Der pU leitet für den Endpunkt Abbruch wegen UEs einen Hinweis auf einen geringeren Schaden ab.

### ***Reaktion an der Applikationsstelle***

Für den Endpunkt Reaktion an der Applikationsstelle zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Länder (Deutschland / Großbritannien / Spanien)
- Alter ( $< 65$  /  $\geq 65$ )
- Geschlecht (männlich / weiblich)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

***Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17***

Für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 geht aus dem Dossier nicht hervor, ob er nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend ist. Der pU äußert sich im Dossier nicht explizit dazu, welcher Endpunktkategorie er den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 zuordnet. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bei den aktinischen Keratosen handelt es sich um Läsionen, welche sich als schuppige, raue Flecken oder Knoten präsentieren und das Potenzial haben, in einen invasiven bösartigen Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom) überzugehen. Dies geschieht jedoch nicht zwangsläufig, die deutsche S1-Leitlinie geht beispielsweise davon aus, dass 10 % aller Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen im weiteren Verlauf ein Plattenepithelkarzinom entwickeln [8].

Das Auftreten des Hautkrebses stellt für Patientinnen und Patienten ein schweres Ereignis dar. Sofern der Endpunkt vollständige Rückbildung der sichtbaren Läsionen zu Woche 17 einen Surrogatendpunkt für die Entstehung der Plattenepithelkarzinome darstellt, bleibt es für diesen Endpunkt jedoch unklar, welchen Effekt die Läsionsfreiheit zu einem bestimmten Zeitpunkt (17 Wochen) langfristig auf die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms haben kann. Die Entwicklung zum Plattenepithelkarzinom kann ggf. nur durch eine nachhaltige Läsionsfreiheit aufgehalten werden. Auf Grundlage der vorliegenden Daten lässt sich jedoch keine Aussage über die Nachhaltigkeit der Rückbildung treffen, weil die Rezidive im Ingenolmebutat-Arm nur zum Teil und im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm gar nicht untersucht wurden. Somit lässt sich insgesamt keine Aussage treffen, wie sich die Läsionsfreiheit zu Woche 17 auf die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms auswirkt.

Der Endpunkt vollständige Rückbildung der sichtbaren Läsionen stellt aber als Symptom auch an sich einen patientenrelevanten Endpunkt dar, weil die sichtbare Läsionsfreiheit für Patientinnen und Patienten unmittelbar relevant ist. In die Studie wurden allerdings Patientinnen und Patienten mit im Median 6 zusammenhängende Läsionen im Gesicht oder Kopfhaut eingeschlossen. Informationen dazu, wie sich die Patientinnen und Patienten durch diese Läsionen beeinträchtigt fühlen, wurden in der Studie nicht erhoben.

Insgesamt wird der Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt  | Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<br>Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>  |
|--|---|--|
| <b>Mortalität</b>  |   |  |
| Gesamtmortalität   | 0 % vs. 0,9 %<br>RR: 0,19 [0,01; 3,93]; 0,155   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt  |
| <b>Morbidität</b>  |   |  |
| vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17   | 45,1 % vs. 23,5 %<br>RR: 1,92 [1,48; 2,50]; < 0,001<br>RR: 0,52 [0,40; 0,68] <sup>c</sup><br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt             | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| Plattenepithelkarzinom der Haut  | keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  | Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben   |  |
| <b>Nebenwirkungen</b>  |   |  |
| SUEs   | 3,6 % vs. 4,3 %<br>RR: 0,85 [0,35; 2,06]; 0,776   | höherer / geringerer Schaden nicht belegt  |
| Abbruch wegen UEs  | keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>   | höherer / geringerer Schaden nicht belegt  |
| Reaktion an Applikationsstelle (UE)  | 23,9 % vs. 19,2 %<br>RR: 1,24 [0,88; 1,75]; 0,248   | höherer / geringerer Schaden nicht belegt  |
| <p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt<br/>                     b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>0</sub>)<br/>                     c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens<br/>                     d: Aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen sind die Daten zu dem Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut nicht verwertbar (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).<br/>                     e: Vorliegende Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs sind wegen deutlich unterschiedlicher Applikationsdauern von Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure nicht verwertbar (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI<sub>0</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko;<br/>                     SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> |   |  |

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure

| Positive Effekte   | Negative Effekte |
|--|------------------|
| Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17:<br/>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul> | -                |
| Plattenepithelkarzinom der Haut: Daten nicht verwertbar  |                  |

In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver Effekt für Ingenolmebutat im Vergleich mit Diclofenac-Hyaluronsäure für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 wird als beträchtlich eingeschätzt, weil es sich um eine nicht schwerwiegende Symptomatik handelt. Auf Basis der Studie lässt sich jedoch keine Aussage über die langfristige Nachhaltigkeit dieses Effekts treffen.

Zudem bleibt es unklar, ob und wie sich die sichtbare Läsionsfreiheit zu einem bestimmten Zeitpunkt langfristig auf die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms aus aktinischen Keratosen auswirkt. Verwertbare Daten zu dem Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut liegen nicht vor. Deswegen wird das Ausmaß in der Gesamtschau als nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich eingestuft.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal beträchtlichen Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure.

Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen an Stamm und / oder Extremitäten wurden in der Studie nicht untersucht. Für diese Patientengruppe ergibt sich kein Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Ingenolmebutat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens   |
|---|--|---|
| Erwachsene mit nicht hyperkeratotischen und nicht hypertrophen aktinischen Keratosen  | <b>Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %)</b> oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen | Erwachsene mit aktinischen Keratosen im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich |
|   |  | Erwachsene mit aktinischen Keratosen an Stamm und / oder Extremitäten: Zusatznutzen nicht belegt  |
| a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.<br>5-FU: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer |  |   |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Der pU differenziert dabei nicht zwischen den Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut und denjenigen mit aktinischen Keratosen an Stamm und / oder Extremitäten.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

LEO Pharma. Efficacy and safety of ingenol mebutate gel 0.015% compared to diclofenac sodium gel 3% in subjects with actinic keratoses on the face or scalp: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.05.2017 [Zugriff: 10.09.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406014>.

LEO Pharma. Wirksamkeit und Sicherheit von Ingenol Mebutat Gel 0,015% im Vergleich zu Diclofenac Natrium Gel 3% bei Patienten mit aktinischer Keratose im Gesicht oder auf der Kopfhaut [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 10.09.2018]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00009525>.

LEO Pharma. Efficacy and safety of ingenol mebutate gel 0.015% compared to diclofenac sodium gel 3% in subjects with actinic keratoses on the face or scalp [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 10.09.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-003218-98](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003218-98).

LEO Pharma. Efficacy and safety of ingenol mebutate gel 0.015% compared to diclofenac sodium gel 3% in subjects with actinic keratoses on the face or scalp: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 25.06.2017 [Zugriff: 10.09.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003218-98/results>.

LEO Pharma. Efficacy and safety of ingenol mebutate gel 0.015% compared to diclofenac sodium gel 3% in subjects with actinic keratoses on the face or scalp: a phase 4 trial; a multi-centre, randomised, two group, open-label, active controlled, parallel group, 17 week trial; study LP0041-1120; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Stockfleth E, Harwood CA, Serra-Guillén C, Larsson T, Oesterdal ML, Skov T. Phase IV head-to-head randomized controlled trial comparing ingenol mebutate 0.015% gel with diclofenac sodium 3% gel for the treatment of actinic keratosis on the face or scalp. *Br J Dermatol* 2018; 178(2): 433-442.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen festgelegt. Der pU benennt Diclofenac-Hyaluronsäure als zweckmäßige Vergleichstherapie und wählt damit eine der vom G-BA vorgegebenen Optionen.

### **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)**

#### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### ***Fragestellung***

Der pU untersucht in seiner Fragestellung den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen im Hinblick auf patientenrelevante Zielgrößen. Die vom pU als patientenrelevant genannten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

#### ***Einschlusskriterien***

Die vom pU im Modul 4 A angeführten Einschlusskriterien hinsichtlich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie und Studientyp sind geeignet, relevante Studien zu identifizieren. Der pU benennt jedoch keine Mindeststudiedauer. Diese muss aber zumindest eine zulassungskonforme Anwendung beider Wirkstoffe erlauben. Laut Fachinformation kann die optimale therapeutische Wirkung von Diclofenac-Hyaluronsäure unter Umständen erst nach 120 Tagen nach Therapiebeginn eintreten [3]. Für Ingenolmebutat tritt der optimale therapeutische Effekt nach 8 Wochen ein und eine Anwendung kann bei unvollständiger Abheilung direkt wiederholt werden [4,5]. Aus diesen Vorgaben ergibt sich eine Mindeststudiedauer von 120 Tagen. Um jedoch mögliche Rezidive zu untersuchen und Aussagen zu langfristigen Effekten der Therapie auf die Entstehung von Plattenepithelkarzinome zu treffen, wären Studien von längerer Beobachtungsdauer notwendig.

Das Vorgehen des pU bleibt ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da keine relevante Studie aufgrund dieses Kriteriums ausgeschlossen wurde.

### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

#### **Verzerrungsaspekte**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

#### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

##### ***Studiendesign***

Der pU gibt an, die Darstellung von Design und Methodik zu der Studie LP0041-1120 gemäß den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) vorzunehmen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

##### ***Patientencharakteristika***

Der pU benennt Merkmale, anhand derer er die Patientenpopulation der eingeschlossenen Studie charakterisiert. Diese Charakteristika werden für die Nutzenbewertung durch die Merkmale Applikationsstelle, Anzahl der Läsionen zu Studienbeginn, Anzahl der vorbehandelten Patienten zu Studienbeginn und Therapie- und Studienabbrüche ergänzt. Einige Merkmale, wie beispielsweise Body-Mass-Index, werden dagegen nicht dargestellt.

##### ***Endpunkte***

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzustufen sind.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 erläutert.

### **Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

#### ***Metaanalysen und indirekte Vergleiche***

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen und indirekter Vergleiche verzichtet. Dies ist nachvollziehbar.

#### ***Analysemethodik dichotomer Wirksamkeitsendpunkte***

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.2.1) die Analyseart zur Auswertung der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Er gibt an, für dichotome Endpunkte, und damit insbesondere für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17, die Auswertung über ein logistisches Regressionsmodell mit den Adjustierungsfaktoren anatomische Lage der Läsionen sowie Studienzentrum durchzuführen. Dies entspricht der im Studienbericht der Studie LP0041-1120 geplanten Auswertung. Allerdings unterscheiden sich die Ergebnisse der Effektschätzung für das Odds Ratio zwischen den Angaben im Modul 4 A und im Studienbericht. Eine Erklärung für die Diskrepanz liefert der pU nicht. Es ist somit davon auszugehen, dass auch das relative Risiko nicht über ein Regressionsmodell mit den angegebenen, geplanten Adjustierungsfaktoren geschätzt wurde und die Wahl des verwendeten statistischen Modells unklar bleibt.

#### ***Sensitivitätsanalysen***

Der pU gibt in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte Sensitivitätsanalysen durch Verwendung verschiedener Analysezeitpunkte durchgeführt wurden. Eine genaue Beschreibung der eingesetzten Methodik findet sich an dieser Stelle nicht.

Im Abschnitt 4.2.5.2 (Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien) werden für die vom pU betrachteten Endpunkte zur Rückbildung sichtbarer Läsionen 4 Analysen beschrieben, in denen verschiedene Begutachtungszeitpunkte aus den beiden Armen einander gegenübergestellt werden. Von diesen Analysen stellt für die Nutzenbewertung die Auswertung zu Woche 17, unabhängig von der erhaltenen Anzahl an Behandlungen im Ingenolmebutat-Arm, die relevante Analyse dar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Des Weiteren beschreibt der pU im Ergebnisteil des Dossiers (ab Abschnitt 4.3.1.2) das Ersetzen fehlender Werte mittels Baseline Observation carried forward (BLOCF). Hierbei werden fehlende Werte mit dem Wert zu Studienbeginn ersetzt. Außerdem berichtet der pU, dass Sensitivitätsanalysen mittels beobachteter Fälle und Last-Observation-carried-forward (LOCF)-Imputation durchgeführt wurden. Diese entsprechen den in der Studie geplanten

Sensitivitätsanalysen. Die dazugehörigen Ergebnisse stellt der pU im Modul 4 A des Dossiers jedoch nicht dar. Somit werden vom pU keine Sensitivitätsanalysen durch unterschiedliche Ersetzungsstrategien präsentiert. Da sich LOCF- und BLOCF für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen jedoch höchstens für 2 Personen unterscheiden, ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Konsequenz.

### ***Subgruppen / Effektmodifikatoren***

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Die Beschreibung ist ausreichend und der Methodik wird weitestgehend gefolgt.

Der pU beschreibt, dass keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, wenn eine Subgruppe weniger als 10 Personen umfasst. Diesem Vorgehen wird zugestimmt. Der pU gibt weiter an, bei binären Daten außerdem keine Subgruppenanalysen durchzuführen, wenn insgesamt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind. Dies ist nachvollziehbar, jedoch werden für die Nutzenbewertung Interaktionstests bei binären Daten darüber hinaus bereits als nicht sinnvoll erachtet, wenn in keiner Subgruppe mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Für den Endpunkt SUEs gibt der pU ausschließlich für das Subgruppenmerkmal Länder einen Interaktions-p-Wert an, da laut dem pU für die übrigen Merkmale in mindestens einer Subgruppe keine Effektschätzung vorlag. Diese Begründung widerspricht sowohl der vom pU beschriebenen Methodik, als auch dem für die Nutzenbewertung üblichen Vorgehen: Insgesamt gab es 19 Patientinnen und Patienten mit SUEs, wodurch bei Subgruppenmerkmalen mit 2 Ausprägungen in einer Subgruppe in jedem Fall mindestens 10 Ereignisse eingetreten sein müssen. Es ist nicht möglich, Interaktions-p-Werte für den Endpunkt SUEs durch eigene Berechnungen zu ermitteln.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

### ***Studienliste des pU***

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung von Ingenolmebutat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratose umfasst die Studie LP0041-1120. Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure geeignet und wird, dem pU folgend, eingeschlossen. In der Studie wurden jedoch ausschließlich Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut untersucht. Ingenolmebutat ist allerdings auch für die topische Behandlung von aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten zugelassen, jedoch in einer höheren Dosierung [5]. Auf Basis der Studie LP0041-1120 können keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ingenolmebutat für Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten getroffen werden.

## **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

### **2.7.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

#### **Studiendesign und Population**

Das Studiendesign und die Patientenpopulation wird für Studie LP0041-1120 vom pU hinreichend beschrieben. In der vorliegenden Nutzenbewertung sind Studiendesign und -population in Abschnitt 2.3.2 charakterisiert.

#### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Er sieht diese als gegeben an, weil die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus Deutschland (etwa 50 %) oder aus vergleichbaren, westlichen Ländern wie Spanien und Großbritannien stammen. Zudem war die Studienpopulation fast ausschließlich (99,8 %) kaukasischer Herkunft und die Therapieanwendung fand gemäß den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation statt.

### **2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Der pU schätzt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) für die Ergebnisse der Studie LP0041-1120 als niedrig ein. Dieser Bewertung wird im Wesentlichen zugestimmt. Abweichend vom pU wäre das Fehlen der Definition eines Endpunkts im statistischen Analyseplan dem Aspekt der ergebnisunabhängigen Berichterstattung des jeweiligen Endpunkts zuzuordnen. Die Einschätzung des niedrigen Verzerrungspotenzials für die Studie ändert sich dadurch nicht.

Nachfolgend wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der relevanten Endpunkte der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung des Verzerrungspotenzials als niedrig wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht

gefolgt, weil die Studie nicht adäquat verblindet war. In der Studie wurde eine verblindete Endpunkterhebung angestrebt, indem die Patientinnen und Patienten bis auf die Applikationsstelle abgedeckt wurden. Eine solche Maßnahme kann allerdings eine Verblindung nicht sicherstellen.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Sicherheitsendpunkte gemeinsam als niedrig. Für den Endpunkt SUEs wird dem zugestimmt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen wegen den deutlich unterschiedlichen Applikationsdauern von Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daher erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs.

Entgegen der Bewertung des pU wird für das spezifische UE Reaktion an der Applikationsstelle ein hohes Verzerrungspotenzial vergeben. Dies ist für diesen Endpunkt aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zum einen durch das offene Studiendesign bei subjektiver Endpunkterhebung begründet. Zum anderen war für die Erhebung der UEs im Ingenolmebutat-Arm sowohl die Visite zu Woche 8, als auch zu Woche 17 vorgesehen, während im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm nur zu Woche 17 eine Visite geplant war. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise darauf, dass die Patientinnen und Patienten beispielsweise eine eigene Dokumentation der UEs zwischen den Visiten führen mussten. Insgesamt ist ein hohes Verzerrungspotenzial durch Recall-Bias möglich.

Für den Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut liegen zum einen aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen und zum anderen wegen unzureichender Information über die Lokalisation der Plattenepithelkarzinome keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daher erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse dieses Endpunkts.

#### **2.7.2.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

##### ***Mortalität***

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In der vorgelegten Studie wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst.

##### ***Morbidität***

- Endpunkte zur Rückbildung sichtbarer Läsionen

Als direkte Messparameter für die Verbesserung des Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten durch eine Behandlung legt der pU die Ergebnisse für die folgenden aus seiner Sicht

patientenrelevanten Endpunkte vor: vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen (vom pU als vollständige Abheilungsrate genannt), partielle Abheilungsrate und prozentuale Veränderung der Anzahl der Läsionen. Der pU argumentiert für alle Endpunkte, dass durch deren Erreichen das Risiko von möglichen assoziierten Langzeitfolgen der aktinischen Keratosen, insbesondere die Entwicklung der Plattenepithelkarzinome, minimiert wird.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschließlich der Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 herangezogen, dies wird nachfolgend kommentiert.

- Vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17: eingeschlossen

#### *Patientenrelevanz des Endpunkts*

Bei dem Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen handelt es sich um den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen zu einem definierten Begutachtungszeitpunkt eine vollständige Rückbildung der behandelten sichtbaren Läsionen erreicht wurde. Vollständig bedeutet, dass auf den behandelten Hautarealen keine klinischen Anzeichen von aktinischen Keratosen zu erkennen sind.

Der pU benennt diesen Endpunkt vollständige Abheilungsrate und beschreibt, dass dieser Endpunkt der klinischen Heilung der Erkrankung im behandelten Areal entspräche. Diese Benennung wird aufgrund der möglichen Rezidive für die vorliegende Nutzenbewertung nicht übernommen und wird angepasst, um das zugrunde liegende Konzept transparent zu machen: Zum einen ist eine Rückbildung der Läsionen zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht mit der Heilung gleichzusetzen. Zum anderen bleibt aus der ausschließlich klinischen Untersuchung der sichtbaren Läsionen der mögliche Therapieeffekt auf die Feldkanzerisierung (die großflächige Ausbreitung sichtbarer und unsichtbarer Läsionen in der Umgebung) unklar.

Die vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen ist an sich als Symptom patientenrelevant und wird in die Bewertung eingeschlossen. Das wesentliche Therapieziel der Behandlung von aktinischen Keratosen ist es jedoch zu verhindern, dass sich aus einer Läsion bösartiger invasiver Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom) entwickelt. Die vollständige Rückbildung der Läsionen kann in diesem Zusammenhang ggf. nur als Surrogatendpunkt für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms angesehen werden. Es ist allerdings unklar, ob und wie sich die sichtbare Läsionsfreiheit zu einem bestimmten Zeitpunkt (Woche 17) langfristig auf die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms aus aktinischen Keratosen auswirkt. Die Frage, ob und wie die Behandlung mit Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure die Transformation von aktinischen Keratosen in die Malignität (Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms) verändert, wurde in der Studie nicht explizit untersucht (siehe Ausführungen zum Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut weiter unten).

### *Auswahl relevanter Operationalisierungen*

Der pU legt in Modul 4 A mehrere Operationalisierungen des Endpunkts vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen vor. Hierbei wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer vollständigen Rückbildung sichtbarer Läsionen zu verschiedenen Begutachtungszeitpunkten im Ingenolmebutat-Arm mit dem entsprechenden Anteil der Patientinnen und Patienten des Diclofenac-Hyaluronsäure-Arms verglichen:

- a) vollständige Rückbildung für Ingenolmebutat-Arm nach 1 Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17
- b) vollständige Rückbildung für Ingenolmebutat-Arm nach 1 Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8) und nach 2 Behandlungszyklen (Begutachtung zu Woche 17) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17
- c) vollständige Rückbildung für Ingenolmebutat-Arm zu Woche 17 (unabhängig von der Anzahl der Behandlungszyklen) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17
- d) vollständige Rückbildung für Ingenolmebutat-Arm nach ausschließlich 1 Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 17) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17

Aus diesen Operationalisierungen zieht der pU für die Bewertung primär den Vergleich der Begutachtung zu Woche 17 des Diclofenac-Hyaluronsäure-Arms gegenüber der Begutachtung zu Woche 8 des Ingenolmebutat-Arms [Vergleich a)] heran. Weitere Operationalisierungen betrachtet der pU im Sinne der Sensitivitätsanalysen.

Dieser Auswahl wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt. Für den Nutzen einer Therapie von aktinischen Keratosen ist nicht nur die Läsionsfreiheit zu einem Zeitpunkt ein Kriterium, sondern auch dessen Nachhaltigkeit. Deswegen soll die Operationalisierung gewählt werden, welche den maximalen und möglichst gleich langen Beobachtungszeitraum für beide Studienarme abdeckt und die Informationen zur Nachhaltigkeit der Läsionsfreiheit über Erfassung der Rezidiven beinhaltet. Keine der vom pU vorgelegten Operationalisierung ist dafür umfänglich geeignet. Insbesondere werden in keiner Operationalisierung aufgrund der kurzen Beobachtungszeit die Informationen zu den Rezidiven unter der Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure erfasst. Bei den Vergleichen a) und b) sind zudem keine gleichen Beobachtungszeiträume gegeben.

Der Vergleich c) (vollständige Rückbildung für Ingenolmebutat-Arm zu Woche 17 unabhängig von der Anzahl der Behandlungszyklen vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17) beinhaltet jedoch im Gegensatz zu den weiteren Vergleichen mehr Informationen: Bei diesem Vergleich gehen zumindest für Patientinnen und Patienten des Ingenolmebutat-Arms, welche zu Woche 8 läSIONsfrei waren, Informationen über Rezidive bis zu Woche 17 ein.

Des Weiteren bildet die Wiederholung des Behandlungszyklus mit Ingenolmebutat bei nicht erreichter Rückbildung der Läsionen die fachinformationskonforme Behandlung am besten ab. Aus den oben beschriebenen Gründen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen über den Vergleich c) eingeschlossen.

#### *Kommentar zu dem Ergebnis des Endpunkts*

Für das Ergebnis für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen, der in der Studie zu Woche 17 erhoben wurde, bleibt zu bemerken, dass nicht abzuschätzen ist, ob unter der Behandlung mit Ingenolmebutat langfristig eine bessere Ansprechrate erzielt werden kann als unter der Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure. So wird aus den Ergebnissen der Studie (siehe Tabelle 12 in Abschnitt 2.4.3) deutlich, dass Rezidive im Ingenolmebutat-Arm in einem relevanten Umfang auftreten. Von Patientinnen und Patienten des Ingenolmebutat-Arms welche zu Woche 8 läsionsfrei waren, entwickelten innerhalb von 8 Wochen 26 % erneut Läsionen. Es bleibt unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten es zu weiteren Rezidiven kommt. Für den Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm liegen gar keine Daten zu Rezidiven vor. Es gibt zwar Beobachtungsstudien, welche die Entwicklung von Läsionen über einen längeren Zeitraum nach Therapieende mit Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure verfolgen [9,10]. Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch nicht auf die vorliegende Situation übertragbar, u. a. weil die vollständige Rückbildung der sichtbaren Läsionen nach Therapieende nicht vergleichbar ist mit der aus der Studie LP0041-1120. Zusammenfassend kann keine Aussage getroffen werden, ob ein positiver Effekt von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure zu Woche 17 auch über eine längere Periode anhält oder nur kurzfristig ist.

- Partielle Abheilungsrate und prozentuelle Veränderung in der Anzahl der Läsionen: nicht eingeschlossen

Im Gegensatz zu dem Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen messen die Endpunkte partielle Abheilungsrate (definiert als die Rückbildung von  $\geq 75$  % der Läsionen in der Behandlungsfläche) und prozentuelle Veränderung in der Anzahl der Läsionen nur eine partielle Rückbildung der Läsionen. Diese Endpunkte erlauben zum einen keine Rückschlüsse dazu, ob und wie belastend die verbleibenden sichtbaren Läsionen für die Patientinnen und Patienten sind. Zum anderen ist es unklar, welche Bedeutung eine partielle Rückbildung für das Risiko der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms hat. Durch eine vollständige Rückbildung der Läsionen ist im Gegensatz zu der partiellen Rückbildung zumindest bis zum Wiederauftreten der Läsionen die Progression zu einem Plattenepithelkarzinom für alle betroffenen Stellen aufgehalten.

Für den Endpunkt partielle Abheilungsrate ist zudem die Rationale hinter dem Schwellenwert von 75 % abgeheilter Läsionen unklar.

- Plattenepithelkarzinom der Haut: eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor

Das wesentliche Therapieziel der Behandlung von aktinischen Keratosen ist es zu verhindern, dass sich aus einer Läsion bösartiger invasiver Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom) entwickelt. Trotz der Bedeutung dieses Endpunkts für das Indikationsgebiet zieht der pU den Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut nicht für seine Nutzenbewertung heran.

Die Frage, ob und wie die Behandlung mit Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure die Transformation von aktinischen Keratosen in die Malignität (Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms) verändert, wurde in der Studie allerdings nicht explizit untersucht. In der Studie erfolgte zwar eine Dokumentation von krebsbezogenen Ereignissen im Rahmen der Erhebung von UEs. Diese Informationen sind allerdings aus dem folgenden Gründen nicht verwertbar:

Die im Rahmen der UE-Erhebung dokumentierten krebsbezogenen Ereignisse an und außerhalb der Applikationsstelle (siehe Tabelle 21 in Anhang B) können nicht sinnvoll interpretiert werden, da die dafür notwendige genauere Information der Lokalisation der Plattenepithelkarzinome außerhalb der Applikationsstelle nicht für alle Personen vorliegt.

Zudem sind Studien mit langfristig angelegter Nachbeobachtung die einzige Möglichkeit, den Effekt von Ingenolmebutat auf die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen zu untersuchen. Dies wurde bereits bei der Zulassung von Ingenolmebutat von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angemerkt [11]. Der durchschnittliche Zeitraum, in welchem eine Läsion in ein Plattenepithelkarzinom übergeht wird in der Literatur auf 2 Jahre geschätzt [12]. Dies zeigt, dass eine Studie von 17 Wochen überhaupt nicht dazu geeignet ist, den Effekt der Intervention auf diese Progression beurteilen zu können. Eine Studie mit längerer Beobachtungsdauer wäre aber durchaus durchführbar.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorgelegten Studie nicht erhoben.

### ***Nebenwirkungen***

Die Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen wurden in beiden Studienarmen bis zum Ende der Beobachtung (Woche 17) dokumentiert. Für einige Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen stellt der pU Ergebnisse auch zu Woche 8 dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich Ergebnisse zum Ende der Beobachtung (Woche 17) betrachtet.

Der pU stellt im Dossier die Ergebnisse für die Gesamtrate UEs, SUEs und schwere UEs jeweils mit und ohne Berücksichtigung der spezifischen UEs der Kategorie Reaktion an der Applikationsstelle dar. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur die Raten inklusive Reaktion an der Applikationsstelle berücksichtigt. Der Umgang mit einzelnen Endpunkten in der vorliegenden Nutzenbewertung wird nachfolgend kommentiert.

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs: nicht eingeschlossen

Für den Endpunkt schwere UEs legt der pU eine Auswertung der vom Prüfarzt als „severe“ eingestuften Ereignisse vor. Dieser Endpunkt wird nicht berücksichtigt, da diese Art der Einstufung als nicht ausreichend valide angesehen wird. Für eine geeignete Einstufung der Ereignisse als schwer wäre eine Kombination aus der Symptomintensität und der Auswirkung für die Patientinnen und Patienten nach vorab festgelegten Kriterien erforderlich.

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor.
- Studienabbruch wegen UEs: nicht eingeschlossen

Der pU legt Auswertungen zu Therapie- und Studienabbruch wegen UEs vor. Von diesen beiden Endpunkten wird für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich der Therapieabbruch herangezogen, die Daten für diesen Endpunkt sind jedoch aus dem folgenden Grund nicht verwertbar:

Über den Endpunkt Abbruch wegen UEs sollen UEs identifiziert werden, welche für die Patientinnen und Patienten so bedeutsam sind, dass sie sich für den Therapieabbruch entscheiden. In der vorliegenden Konstellation ist dabei zu berücksichtigen, dass sich Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure sehr stark in ihrer Applikationsdauer voneinander unterscheiden. Ingenolmebutat wird an 3 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wohingegen die Anwendung mit Diclofenac-Hyaluronsäure über 90 Tage durchgeführt wird. Gleichzeitig zeigt sich aus den Studiendaten, dass die UEs im Ingenolmebutat-Arm auch nach dem Abschluss der 3-tägigen Therapie weiter auftreten. Die UEs können dabei auch an ihrer Intensität zunehmen. Treten solche relevanten Ereignisse nach dem Abschluss der Therapie im Ingenolmebutat-Arm auf, können die Patientinnen und Patienten die Therapie in der vorliegenden Situation nicht mehr abrechnen, weil die Therapie bereits abgeschlossen ist. Diese besondere Datensituation führt dazu, dass die Daten zu dem Endpunkt Abbruch wegen UEs nicht verwertbar sind.

Zusätzlich zum Therapieabbruch wegen UEs legt der pU eine Auswertung zum Studienabbruch wegen UEs vor. Dieser Endpunkt ist in der vorliegenden Konstellation unterschiedlicher Therapiedauern für die Erfassung aller patientenrelevanter Abbrüche wegen UEs ebenfalls nicht geeignet. Es bleibt unklar, warum ein Patient, dessen Therapie bereits abgeschlossen ist, eine Studie wegen eines UE noch abrechnen sollte.

- spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Der pU stellt im Dossier eine Reihe an spezifischen UEs dar. Diese umfassen folgende Ereignisse:

- Reaktion an der Applikationsstelle (vom pU als lokale Hautreaktionen genannt) basierend auf den Lowest Level Terms (LLTs) des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) am Tag 57 und am Tag 120
- UEs nach Systemorganklasse (SOC) nach MedDRA
- einzelne UEs von besonderem Interesse, die Ereignisse innerhalb des spezifischen UE Reaktion an Applikationsstelle abbilden

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Reaktion an der Applikationsstelle (Tag 120) basierend auf den LLTs des MedDRA

Aus den Studienunterlagen ist unklar, ob die Auswertung der Reaktionen an der Applikationsstelle über LLTs prädefiniert war oder erst nach Sichtung der Ergebnisse festgelegt wurde. Im Abgleich der Ergebnisse auf der LLT-Ebene mit den Ergebnissen auf der Ebene der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wird jedoch ersichtlich, dass die LLT-Ebene alle relevanten Ereignisse umfasst. Die Auswertung der lokalen Reaktionen an der Applikationsstelle über die LLTs ist dabei im Gegensatz zu der Auswertung über die SOC-Ebene spezifischer und wird trotz der Unklarheiten hinsichtlich des Zeitpunkts der Festlegung herangezogen.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU untersucht in Modul 4 A folgende Subgruppenmerkmale:

- Länder (Deutschland / Großbritannien / Spanien)
- anatomische Region (Gesicht / Kopfhaut)
- Alter (< 65 / ≥ 65)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Fitzpatrick Hauttyp (0 / I / II / III / IV)
- Anzahl der Läsionen zu Studienbeginn (< 6 / ≥ 6)

Der pU gibt in Modul 4 A an, nur die Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Länder für den primären Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen prädefiniert zu haben. Laut

pU werden die Subgruppenergebnisse deswegen ausschließlich verwendet, um die Konsistenz der Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen abzubilden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Subgruppenanalysen nach Ländern, Alter und Geschlecht berücksichtigt. Alle weiteren Merkmale werden nicht betrachtet, da sich der pU zu deren Relevanz bzw. für das Merkmal Anzahl der Läsionen zu dem verwendeten Schwellenwert nicht äußert.

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat herangezogen.

#### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat herangezogen.

#### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat herangezogen.

#### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU ordnet die Studie LP0041-1120 der Evidenzstufe 1b zu. Die vom pU herangezogenen Endpunkte seien alle valide und patientenrelevant. Es wird beschrieben, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig eingestuft wird und insgesamt die Aussagekraft der Ergebnisse hoch ist. Zusätzlich geht der pU davon aus, dass die kurze Anwendungsdauer und die Vorteile einer 1-mal täglichen Anwendung eines gelbasierten Wirkstoffs eine hohe Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag gewährleisten.

Der Einschätzung des pU bezüglich der Patientenrelevanz der untersuchten Endpunkte wird nur zum Teil gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Dem pU wird bezüglich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene gefolgt, auf Endpunktebene ergeben sich einige Abweichungen von der Einschätzung des pU (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

### **2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Der pU begründet dies mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands und einer Verbesserung der Verträglichkeit. Die Verbesserung des Gesundheitszustands leitet er aus einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Rückbildung sichtbarer Läsionen und aus einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt partielle Abheilung ab. Die Verbesserung der Verträglichkeit wird abgeleitet aus einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Schadenendpunkte Therapieabbruch wegen UEs und Studienabbruch wegen UEs. Dem steht laut pU ein Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden für den Schadenendpunkt Schorf an der Anwendungsstelle gegenüber. In der Gesamtschau der Schadenendpunkte sieht der pU dadurch allerdings keinen Grund zur Abstufung des Zusatznutzens.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen hinsichtlich Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitte 2.4.3, 2.5, und 2.7.2.4.3).

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzen von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit, sind in Abschnitt 2.5 dargestellt.

### **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat eingesetzt.

#### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat herangezogen.

#### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

#### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden sind. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung aktinische Keratose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Übereinstimmung mit den Abschnitten 4.1 (Anwendungsgebiet) und 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der Fachinformationen von Ingenolmebutat als erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut (nicht in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen) [4] oder an Stamm und Extremitäten [5].

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU geht durch die Zunahme der Krankheitsfälle von einem allgemein steigenden therapeutischen Bedarf aus. Es bestehe ein Bedarf an topischen Medikamenten und Behandlungsregimen, hauptsächlich in der Verbesserung der feldgerichteten Therapie (spezifisch zur Behandlung der Feldkanzerisierung in einem Bereich, der 1 oder mehrere Läsionen umfasst). Ziele seien eine Verbesserung der Lebensqualität, die Vermeidung der Progression zu einem Plattenepithelkarzinom und eine Förderung der Adhärenz, ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Therapieeffizienz und Nebenwirkungen sowie einem guten kosmetischen Ergebnis.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte:

###### **Schritt 1) Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2016**

Hierzu gibt der pU anhand von Angaben des Statistischen Bundesamts [13] eine Anzahl von 82 269 000 in Deutschland lebenden Personen am 31.12.2016 an.

###### **Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit aktinischer Keratose im Jahr 2016**

Für die Prävalenz der aktinischen Keratose nimmt der pU eine untere Grenze von 2 % und eine obere Grenze von 5,2 % an.

Die untere Grenze entnimmt der pU einer Publikation von Augustin et al. (2011) [14]. Darin werden Ergebnisse zu einer Hautkrebscreening-Studie bei 90 880 Angestellten im Alter von 16 bis 70 Jahren aus 312 Unternehmen verschiedener Branchen in Deutschland aus den Jahren 2004 bis 2009 (Angabe aus dem Abstrakt der Publikation) oder 2002 bis 2008 (Angaben aus dem Volltext der Publikation) dargestellt.

Die obere Grenze entnimmt der pU einer Dissertation von Guther (2011) [15] zu einer Hautkrebsscreening-Studie, in der die Ergebnisse von 108 281 Teilnehmern (Versicherte der bayerischen Betriebskrankenkassen [BKKs]) aus den Jahren 2005 und 2006 ausgewertet wurden.

Der pU multipliziert die untere und obere Grenze mit der Anzahl der Personen aus Schritt 1 und ermittelt dadurch 1 645 380 bis 4 277 988 Patientinnen und Patienten mit aktinischer Keratose in Deutschland im Jahr 2016.

### **Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit aktinischer Keratose im Jahr 2016 in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines bei den Betroffenen erwarteten GKV-Anteils von 86,53 % [16,17] ermittelt der pU eine Anzahl von 1 423 727 bis 3 701 690 Patientinnen und Patienten mit aktinischer Keratose in der GKV im Jahr 2016, indem er den GKV-Anteil mit den Patientenzahlen aus Schritt 2 multipliziert.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die vom pU für die GKV-Zielpopulation angegebenen Patientenzahlen basieren auf Daten bis spätestens zum Jahr 2016. Eine Prognose der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2018 liefert der pU nicht. Für das Jahr 2018 kann die Anzahl abweichen. So gibt der pU eine in den nächsten Jahren steigende Anzahl der Betroffenen an. Auch geht er von einer steigenden Inzidenz und Prävalenz der aktinischen Keratose aus.

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch teilweise nicht nachvollziehbar. Die vom pU angegebenen Patientenzahlen stellen eine Überschätzung dar. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

#### ***Zu Schritt 1)***

*Überschätzung: Gesamtbevölkerung Deutschlands statt Teilpopulation der Erwachsenen*

Obwohl Ingenolmebutat ausschließlich für Erwachsene zugelassen ist [4,5], zieht der pU die Anzahl aller in Deutschland lebenden Personen heran (laut pU 82 269 000 zum 31.12.2016; die Angabe in der Quelle [13] weicht mit 82 521 653 Personen zu diesem Zeitpunkt leicht ab). Der Einschluss von Kindern und Jugendlichen trägt zur Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation bei.

#### ***Zu Schritt 2)***

*Unterschiede zwischen Studienpopulationen und Zielpopulation*

Die Patientenkollektive in den vom pU herangezogenen Hautkrebsscreening-Studien weichen in ihren Charakteristika von denen der Zielpopulation ab. So wird in der Publikation von Augustin et al. (2011) [14] auf ein Fehlerpotenzial durch die Rekrutierung ausschließlich von Angestellten, die freiwillig an einem Hautkrebsscreening teilnahmen, hingewiesen. Dadurch sind – wie die Autoren selbst anmerken – Aussagen über Personen nicht möglich, die nicht an

einem Hautkrebsscreening teilnehmen wollten, älter als 70 Jahre und / oder nicht angestellt waren. Der Dissertation von Guther (2011) [15] zur BKK-Hautkrebsscreening-Studie ist zu entnehmen, dass die Rekrutierung über Informationen von den BKK und Medien inklusive Flyer und mündliche Ansprache erfolgte. Die aus der Methodik zur Rekrutierung resultierende eingeschränkte Repräsentativität zeigt sich auch in der Altersverteilung der Studienteilnehmer, die von der Altersverteilung in der deutschen Bevölkerung [18] abweicht.

Darüber hinaus ergibt sich eine Überschätzung in Schritt 2 aus den im Folgenden dargestellten Gründen.

#### *Einschluss aller Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf aktinische Keratose*

Die Prävalenzraten, die der pU den Quellen zu den Hautkrebsscreening-Studien [14,15] entnimmt, beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf aktinische Keratose. Für Ingenolmebutat kommen ausschließlich Patientinnen und Patienten mit gestellter Diagnose infrage. Informationen zur Schätzung der Anzahl dieser Patientinnen und Patienten sind einer Publikation von Schäfer et al. (2014) [19] zu entnehmen. In der zugrunde liegenden Studie wurden die Daten einer repräsentativen Stichprobe gesetzlich Versicherter (N = 496 870) aus dem Jahr 2008 ausgewertet. Aktinische Keratose wurde darin über die Diagnosen L57.0 und D04.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) operationalisiert. Hochgerechnet auf die gesamte deutsche Bevölkerung schätzen Schäfer et al. eine Anzahl von 1,5 Millionen Patientinnen und Patienten mit aktinischer Keratose. Da über die ICD-10-Diagnose D04.- auch Patientinnen und Patienten mit Carcinoma in situ der Haut, jedoch ohne aktinische Keratose, eingeschlossen werden, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aktinischer Keratose in der deutschen Gesamtbevölkerung auch unter 1,5 Millionen und somit unterhalb der vom pU angegebenen Untergrenze liegen.

#### *Einschluss aller Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf aktinische Keratose statt Teilpopulation mit diagnostizierter nicht HK/HT aktinischer Keratose*

In der Dossierbewertung zum vorigen Verfahren zu Ingenolmebutat [20] wurde bereits darauf hingewiesen, dass Ingenolmebutat ausschließlich zur Behandlung von nicht HK/HT aktinischen Keratosen zugelassen ist. Dies entspricht auch der Charakterisierung der Zielpopulation durch den pU. Dennoch schließt der pU bei der Herleitung der Patientenzahlen Patientinnen und Patienten mit allen Formen aktinischer Keratosen in die Zielpopulation ein. Dies ist nicht nachvollziehbar und trägt auch im vorliegenden Verfahren dazu bei, dass die vom pU im Dossier angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eine Überschätzung darstellt.

#### *Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf aktinische Keratosen, die ausschließlich in Körperregionen liegen, deren Behandlung von der Zulassung nicht umfasst ist*

Ebenso wurde in der Dossierbewertung zum vorigen Verfahren zu Ingenolmebutat [20] bereits darauf hingewiesen, dass Ingenolmebutat nicht zugelassen ist zur Behandlung von aktinischen

Keratosen, die in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen liegen. Laut pU handelt es sich beim Anteil der betroffenen Patientinnen und Patienten um einen einstelligen Prozentbereich und führt dazu einen Artikel von Kornek (2012) an [21].

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU geht insgesamt von einer steigenden Inzidenz und Prävalenz der aktinischen Keratose aus. Jedoch sei eine Angabe zum Ausmaß der zu erwartenden Änderungen der Literatur nicht zu entnehmen. Daher nimmt der pU in der Darstellung der Entwicklung für die nächsten 5 Jahre eine konstante Prävalenzrate an.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5.2 zu entnehmen. In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in 1 Teilpopulation mit aktinischen Keratosen im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut sowie 1 Teilpopulation mit aktinischen Keratosen an Stamm und / oder Extremitäten unterteilt.

Zu Anteilen der Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im aktuellen Dossier keine Angaben vor. Im Dossier zum vorigen Verfahren [22] hat der pU die Studie von Hensen et al. (2009) [23] zur Bestimmung der Anteile angeführt. Die Studie legt folgende Anteile der Teilpopulationen an der Zielpopulation nahe:

- Lokalisation im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut: 76,5 % (eigene Berechnung basierend auf 238 Fällen mit Lokalisation ausschließlich im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut) bis 91,6 % (eigene Berechnung basierend auf zusätzlichen 47 Fällen mit Lokalisation sowohl im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut als auch an Stamm und / oder Extremitäten)
- Lokalisation an Stamm und / oder Extremitäten: 8,4 % (eigene Berechnung basierend auf 26 Fällen mit Lokalisation ausschließlich an Stamm und / oder Extremitäten) bis 23,5 % (eigene Berechnung basierend auf zusätzlichen 47 Fällen mit Lokalisation sowohl im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut als auch an Stamm und / oder Extremitäten)

Die eigenen Berechnungen basieren jeweils auf 311 Fällen, für die eine Lokalisationsangabe vorlag. Für die Übertragbarkeit der Anteile auf die Zielpopulation besteht eine Unsicherheit wegen der fehlenden Eingrenzung der Studienpopulation auf Patientinnen und Patienten mit nicht HK/HT sowie wegen des Ausschlusses von Erwachsenen unter 40 Jahren [23].

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie genannt: Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-FU in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen.

Zu Ingenolmebutat sowie zu den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert der pU Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten. Für die nicht medikamentöse zweckmäßige Vergleichstherapie Kryotherapie beziffert der pU weder die Behandlungsdauer noch den Verbrauch noch die Kosten. Laut pU ist – in Übereinstimmung mit Angaben des G-BA im Beschluss zum vorigen Verfahren zu Ingenolmebutat [24] – die Kryotherapie mit der Versicherten- / Grundpauschale abgegolten. Es kann auch ein klein-chirurgischer Eingriff stattfinden. Da jedoch einzelne Läsionen behandelt werden und die Anzahl sowie die Dauer der jeweiligen Behandlungen individuell zwischen Arzt und Patient abgestimmt würden, sei der zu erstattende Kostenbetrag patientenindividuell und schwer quantifizierbar. Diese Angabe des pU ist plausibel. Daher entfällt für die Kryotherapie der Kommentar in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Behandlungstage je Behandlung entsprechen den Fachinformationen für Ingenolmebutat sowie für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie [4,5,25,26].

Der pU geht für Ingenolmebutat sowie für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie von 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr aus. Dieses Vorgehen sei analog zum Beschluss des G-BA im vorigen Verfahren zu Ingenolmebutat [24]. Es ist zu beachten, dass der G-BA im Beschluss zwar für die Herleitung der Kosten eine Standardisierung für 1 Behandlungszyklus pro Jahr vornimmt. Der G-BA weist jedoch auch darauf hin, dass die Durchführung mehrerer Behandlungszyklen gemäß den jeweiligen Fachinformationen davon unberührt bleibt.

Zwecks Vergleichbarkeit der Kosten wird auch in der vorliegenden Bewertung je Wirkstoff 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr veranschlagt. Ingenolmebutat kann gemäß Fachinformationen wiederholt angewendet werden [4,5]. Für Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) und 5-FU sind wiederholte Anwendungen durch die Fachinformationen nicht ausgeschlossen [25,26]. Somit können für alle Wirkstoffe mehrere Behandlungszyklen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr anfallen.

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch beziehen sich auf ein Behandlungsareal von 25 cm<sup>2</sup>. Dies entspricht der Standardisierung, die der G-BA im Beschluss zum vorigen Verfahren für die Herleitung der Kosten vorgenommen hat [24]. Zwecks Vergleichbarkeit der Kosten wird auch in der vorliegenden Bewertung je Wirkstoff ein Behandlungsareal von 25 cm<sup>2</sup> veranschlagt.

Für Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch den Fachinformationen [4,5,26]. Bei einer Behandlung mit 5-FU soll gemäß Fachinformation die Creme 2-mal täglich in so ausreichendem Maße aufgetragen werden, dass die betroffenen Läsionen abgedeckt sind [25]. Da auf Basis dieser Angabe der Verbrauch nicht direkt quantifiziert werden kann, ist es nachvollziehbar, dass der pU den Verbrauch veranschlagt, den der G-BA im Beschluss zum vorigen Verfahren angegeben hat (Jahresdurchschnittsverbrauch von 1 bis 2 Tuben zu je 20 g [24]).

### 3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ingenolmebutat sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2018 wieder.

Für Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) liefert der pU Angaben zu 2 verschiedenen Präparaten. Im Folgenden werden lediglich die Angaben zur wirtschaftlicheren Option (Handelsname Solacutan) kommentiert und ihre Kosten dargestellt. Da sowohl für die untere Grenze (60 g) als auch für die obere Grenze (90 g) des Jahresverbrauchs die Packungsgröße 90 g die wirtschaftlichere Option darstellt, erfolgen zur Packungsgröße 50 g im Folgenden keine Kommentierungen und keine Kostendarstellungen.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [4,5,25,26] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 94,56 € für Ingenolmebutat, 98,20 € für Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) und 51,77 € bis 103,54 € für 5-FU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind für 1 Behandlung eines Areals von 25 cm<sup>2</sup> pro Jahr plausibel. Die Jahrestherapiekosten können bei kleinerer Arealfläche für Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) bei Verwendung einer 50-g-Tube niedriger ausfallen und bei größerer Arealfläche oder mehreren Behandlungen pro Jahr für alle aufgeführten Wirkstoffe höher ausfallen.

Die Kosten einer Kryotherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nennt Kontraindikationen von Ingenolmebutat, die er den Fachinformationen entnimmt [4,5]. Laut pU liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor, sodass eine Verminderung der geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation nicht vorgenommen werden könne. Zusätzlich erwartet der pU aufgrund etablierter Therapiealternativen keine großen Änderungen der Versorgungsanteile durch das erneute Nutzenbewertungsverfahren.

Für Ingenolmebutat schätzt der pU eine Marktdurchdringung von 3,1 % (mit Bezug auf die untere Grenze der GKV-Zielpopulation) bzw. 1,2 % (mit Bezug auf die obere Grenze der GKV-Zielpopulation).

### 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellen eine Überschätzung dar. Diese Bewertung hat folgende Gründe:

- Der pU zieht für die Hochrechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten die Gesamtbevölkerung Deutschlands heran statt die Teilpopulation der Erwachsenen.
- Der pU schließt alle Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf aktinische Keratose ein, anstatt ausschließlich diejenigen mit der Diagnose aktinische Keratose einzuschließen.
- Der pU schließt auch Patientinnen und Patienten mit ausschließlich hyperkeratotischen oder hypertrophen aktinischen Keratosen ein, obwohl Ingenolmebutat für diese Patientinnen und Patienten nicht zugelassen ist.
- Der pU schließt auch Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen ein, die ausschließlich in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen liegen, obwohl Ingenolmebutat für diese Patientinnen und Patienten nicht zugelassen ist.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten, die ausschließlich Arzneimittelkosten enthalten, sind für 1 Behandlung eines Areals von 25 cm<sup>2</sup> pro Jahr plausibel. Die Jahrestherapiekosten können bei kleinerer Arealfläche für Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) bei Verwendung einer 50-g-Tube niedriger ausfallen und bei größerer Arealfläche oder mehreren Behandlungen pro Jahr für alle aufgeführten Wirkstoffe höher ausfallen.

Die Kosten einer Kryotherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.

#### 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

##### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ingenolmebutat ist indiziert für die topische Behandlung von nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.

##### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 16: Ingenolmebutat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens  |
|---|--|--|
| Erwachsene mit nicht hyperkeratotischen und nicht hypertrophen aktinischen Keratosen  | <b>Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %)</b> oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen | Erwachsene mit aktinischen Keratosen im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut:<br>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich |
|   |  | Erwachsene mit aktinischen Keratosen an Stamm und / oder Extremitäten: Zusatznutzen nicht belegt   |
| a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.<br>5-FU: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer |  |  |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)  | Bezeichnung der Patientengruppe   | Anzahl <sup>a</sup> der Patientinnen und Patienten | Kommentar  |
|---|---|--|--|
| Ingenolmebutat  | Erwachsene mit nicht hyperkeratotischen und nicht hypertrophen aktinischen Keratosen <sup>b</sup> , davon | 1 423 727–3 701 690 <sup>c</sup>                   | Die Angaben des pU stellen eine Überschätzung dar aus folgenden Gründen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Der pU zieht für die Hochrechnung die Gesamtbevölkerung Deutschlands heran statt die Teilpopulation der Erwachsenen.</li> <li>▪ Der pU schließt alle Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf aktinische Keratose ein, anstatt ausschließlich diejenigen mit der Diagnose aktinische Keratose einzuschließen.</li> <li>▪ Der pU schließt auch Patientinnen und Patienten mit ausschließlich hyperkeratotischen oder hypertrophen aktinischen Keratosen ein, obwohl Ingenolmebutat für diese Patientinnen und Patienten nicht zugelassen ist.</li> <li>▪ Der pU schließt auch Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen ein, die ausschließlich in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen liegen, obwohl Ingenolmebutat für diese Patientinnen und Patienten nicht zugelassen ist.</li> </ul> |
|   | im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut  | 76,5 %–91,6 % <sup>d</sup>                         | Für die Übertragbarkeit dieser Anteile auf die Zielpopulation besteht eine Unsicherheit aus folgenden Gründen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fehlende Eingrenzung der Studienpopulation auf Patientinnen und Patienten mit nicht hyperkeratotischen und nicht hypertrophen aktinischen Keratosen</li> <li>▪ Ausschluss von Erwachsenen unter 40 Jahren</li> </ul>   |
|   | an Stamm und / oder Extremitäten  | 8,4 %–23,5 % <sup>d</sup>                          |  |
| <p>a: sofern nicht anders angegeben<br/>                     b: Ingenolmebutat ist zur Behandlung von aktinischen Keratosen im Gesicht, auf der Kopfhaut, an Stamm und / oder Extremitäten zugelassen. Ingenolmebutat soll nicht in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen verwendet werden [4,5].<br/>                     c: Angaben des pU<br/>                     d: Der pU macht hierzu im aktuellen Dossier keine Angaben. Die angegebenen Anteile stellen eigene Berechnungen basierend auf der Studie von Hensen et al. (2009) [23] dar.<br/>                     GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |   |  |  |

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel,<br>zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der<br>Patientengruppe  | Jahrestherapie-<br>kosten pro<br>Patientin bzw.<br>Patient in € | Kommentar  |
|--|---|---|--|
| Ingenolmebutat   | Erwachsene mit<br>nicht hyper-<br>keratotischen und<br>nicht hyper-<br>trophen<br>aktinischen<br>Keratosen <sup>b</sup> | 94,56 <sup>c</sup>  | Die vom pU angegebenen<br>Jahrestherapiekosten sind für<br>1 Behandlung eines Areals<br>von 25 cm <sup>2</sup> pro Jahr plausibel.<br>Die Jahrestherapiekosten<br>können bei kleinerer<br>Arealfläche für Diclofenac-<br>Hyaluronsäure-Gel (3 %) bei<br>Verwendung einer 50-g-Tube<br>niedriger ausfallen und bei<br>größerer Arealfläche oder<br>mehreren Behandlungen pro<br>Jahr für alle aufgeführten<br>Wirkstoffe höher ausfallen. |
| Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel<br>(3 %)  |   | 98,20 <sup>c</sup>  |  |
| 5-Fluorouracil in der topischen<br>Anwendung   |   | 51,77–103,54 <sup>c</sup>                                       |  |
| (chirurgische) Kryotherapie  |   | patienten-<br>individuell<br>unterschiedlich                    | Die Angabe des pU ist<br>plausibel.  |

a: Angaben des pU  
 b: Ingenolmebutat ist zur Behandlung von aktinischen Keratosen im Gesicht, auf der Kopfhaut, an Stamm und / oder Extremitäten zugelassen. Ingenolmebutat soll nicht in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen verwendet werden [4,5].  
 c: Die Jahrestherapiekosten enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten.  
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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 cm<sup>2</sup> 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 Ingnolmebutat Gel unbedingt zu beachten.“***

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Almirall. Solaraze 3% Gel: Fachinformation [online]. 01.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007858>.
4. LEO Laboratories. Picato 150 Mikrogramm/g Gel: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 25.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
5. LEO Laboratories. Picato 500 Mikrogramm/g Gel: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 14.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
8. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X (Gültigkeit verlängert bis 05.12.2016) [online]. URL: [http://www.escf-network.eu/fileadmin/user\\_upload/Files/Leitlinie\\_AK\\_K5\\_Ds.pdf](http://www.escf-network.eu/fileadmin/user_upload/Files/Leitlinie_AK_K5_Ds.pdf).
9. Nelson C, Rigel D. Long-term Follow up of diclofenac sodium 3% in 2.5% hyaluronic acid gel for actinic keratosis: one-year evaluation. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009; 2(7): 20-25.
10. Lebwohl M, Shumack S, Stein Gold L, Melgaard A, Larsson T, Tyring SK. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol* 2013; 149(6): 666-670.
11. European Medicines Agency. Assessment report Picato: procedure no. EMEA/H/C/002275 [online]. 2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002275/WC500135329.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002275/WC500135329.pdf).
12. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007; 33(9): 1099-1101.

13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag zum Quartalsende, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland [online]. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=26C4B2232102E806C6E42D212709C917.tomcat\\_GO\\_1\\_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1533239068334&step=3](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=26C4B2232102E806C6E42D212709C917.tomcat_GO_1_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1533239068334&step=3).
14. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schäfer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol* 2011; 165(4): 865-873.
15. Guther S. Entwicklung eines Risikomodells für das Auftreten von Hauttumoren anhand des bayerischen Hautkrebs-Screeningprogrammes unter Berücksichtigung der Kosten-Nutzen-Relation.
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Jahr 2016 [online]. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 01.2018. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Januar\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf).
18. Statistisches Bundesamt. Ausführliche Ergebnisse der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland [online]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060\\_Aktualisiert\\_5124207179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179004.pdf?__blob=publicationFile).
19. Schäfer I, Augustin M, Reusch M, Spehr C, Kornek T. Prevalence and risk factors of actinic keratosis in Germany: analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(3): 309-313.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ingenolmebutat: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-04 [online]. 11.04.2013 [Zugriff: 15.04.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 158). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-04\\_Ingenolmebutat\\_Nutzenbewertung\\_%2035a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-04_Ingenolmebutat_Nutzenbewertung_%2035a_SGB_V.pdf).
21. Kornek T. Häufigkeitsverteilung der Aktinischen Keratose im Blick. *Der Deutsche Dermatologe* 2012; 60(12): 817.

22. LEO Pharma. Ingenolmebutat Gel (Picato): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; aktinische Keratosen; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 11.01.2013 [Zugriff: 04.10.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-225/2013-01-11\\_Modul3A\\_Ingenolmebutat%20Gel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-225/2013-01-11_Modul3A_Ingenolmebutat%20Gel.pdf).
23. Hensen P, Müller ML, Haschemi R, Ständer H, Luger TA, Sunderkötter C et al. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. Eur J Dermatol 2009; 19(4): 345-354.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ingenolmebutat [online]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1764/2013-07-04\\_AM-RL-XII\\_Ingenolmebutat\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1764/2013-07-04_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_BAnz.pdf).
25. MEDA Pharma. Efudix 5 % Creme: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 27.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Dermapharm. Solacutan 30 mg/g Gel: Fachinformation [online]. 08.2016 [Zugriff: 27.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

**Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

Tabelle 19: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 2\%$  in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure (jeweils zu Woche 17)

| Studie<br>SOC <sup>a</sup><br>PT <sup>a</sup>  | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                     |
|--|--|-------------------------------------|
|  | Ingenolmebutat<br>N = 247                        | Diclofenac-Hyaluronsäure<br>N = 234 |
| <b>LP0041-1120</b>   |  |                                     |
| <b>Gesamtrate UEs</b>  | 122 (49,4)                                       | 95 (40,6)                           |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort   | 61 (24,7)  | 48 (20,5)                           |
| Erythem an der Applikationsstelle  | 47 (19,0)  | 27 (11,5)                           |
| Schorf an der Applikationsstelle   | 20 (8,1)   | 6 (2,6)                             |
| Schmerzen an der Applikationsstelle  | 16 (6,5)   | 8 (3,4)                             |
| Exfoliation an der Applikationsstelle  | 6 (2,4)  | 11 (4,7)                            |
| Pruritus an der Applikationsstelle   | 5 (2,0)  | 11 (4,7)                            |
| Blaeschen an der Applikationsstelle  | 11 (4,5)   | 3 (1,3)                             |
| Oedem an der Applikationsstelle  | 7 (2,8)  | 4 (1,7)                             |
| Dermatitis an der Applikationsstelle   | 0 (0)  | 5 (2,1)                             |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen   | 17 (6,9)   | 12 (5,1)                            |
| Augenerkrankungen  | 15 (6,1)   | 9 (3,8)                             |
| Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)   | 17 (6,9)   | 7 (3,0)                             |
| Basalzellkarzinom  | 7 (2,8)  | 3 (1,3)                             |
| Plattenepithelkarzinom der Haut  | 5 (2,0)  | 0 (0)                               |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes   | 10 (4,0)   | 12 (5,1)                            |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen   | 5 (2,0)  | 9 (3,8)                             |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  | 6 (2,4)  | 5 (2,1)                             |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen   | 8 (3,2)  | 3 (1,3)                             |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums   | 9 (3,6)  | 2 (0,9)                             |
| Husten   | 5 (2,0)  | 1 (0,4)                             |
| Erkrankungen des Nervensystems   | 7 (2,8)  | 3 (1,3)                             |
| Kopfschmerz  | 6 (2,4)  | 2 (0,9)                             |
| Gefaesserkrankungen  | 2 (0,8)  | 5 (2,1)                             |
| Herzkrankungen   | 1 (0,4)  | 5 (2,1)                             |
| a: MedDRA-Version 15.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen<br>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;<br>PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;<br>UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |  |                                     |

Tabelle 20: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT  $\geq 1$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure (jeweils zu Woche 17)

| Studie  | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
|   | Ingenolmebutat<br>N = 247                        | Diclofenac-Hyaluronsäure<br>N = 234 |
| <b>SOC<sup>a</sup></b>  |  |                                     |
| <b>LP0041-1120</b>  |  |                                     |
| <b>Gesamtrate SUEs</b>  | 9 (3,6)  | 10 (4,3)                            |
| Herzerkrankungen  | 1 (0,4)  | 4 (1,7)                             |
| Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)  | 3 (1,2)  | 2 (0,9)                             |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen  | 3 (1,2)  | 1 (0,4)                             |
| a: MedDRA-Version 15.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen<br>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;<br>PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;<br>SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |  |                                     |

**Anhang B - Ergebnisse zum Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut**

Tabelle 21: Ergänzende Ergebnisse zum Endpunkt Plattenepithelkarzinom der Haut – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Lokalisationsort   | Ingenolmebutat |  | Diclofenac-Hyaluronsäure |  |
|---|----------------|--|--------------------------|--|
|   | N              | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) | N                        | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |
| <b>LP0041-1120</b>  |                |  |                          |  |
| <b>Morbidität</b>   |                |  |                          |  |
| Plattenepithelkarzinom der Haut   |                |  |                          |  |
| Plattenepithelkarzinom allgemein <sup>a</sup>   |                |  |                          |  |
| <i>Plattenepithelkarzinom der Haut<sup>b</sup></i>  | 247            | 5 (2,0)  | 234                      | 0 (0)  |
| <i>Bowen Krankheit<sup>b</sup></i>  | 247            | 2 (0,8)  | 234                      | 2 (0,9)  |
| Plattenepithelkarzinom an der Applikationsstelle  |                |  |                          |  |
| <i>Plattenepithelkarzinom der Haut<sup>b</sup></i>  | 247            | 1 (0,4)  | 234                      | 0 (0)  |
| a: beinhaltet Ereignisse an und außerhalb der Applikationsstelle  |                |  |                          |  |
| b: PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen   |                |  |                          |  |
| MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PT: bevorzugter Begriff; vs.: versus |                |  |                          |  |

## **Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| <b>Name</b>      | <b>Frage 1</b> | <b>Frage 2 /<br/>Ergänzende<br/>Frage</b> | <b>Frage 3 /<br/>Ergänzende<br/>Frage</b> | <b>Frage 4 /<br/>Ergänzende<br/>Frage</b> | <b>Frage 5</b> | <b>Frage 6</b> | <b>Frage 7</b> |
|------------------|----------------|---|---|---|----------------|----------------|----------------|
| Traupe,<br>Heiko | ja             | nein / nein                               | ja / nein                                 | nein / ja                                 | nein           | ja             | nein           |

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?