

IQWiG-Berichte – Nr. 714

**Ingenolmebutat  
(aktinische Keratose) –  
Addendum zum Auftrag A18-55**

**Addendum**

Auftrag: A19-02  
Version: 1.0  
Stand: 29.01.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Ingenolmebutat (aktinische Keratose) – Addendum zum Auftrag A18-55

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

07.01.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-02

**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**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Natalia Wolfram
- Ulrich Grouven
- Beate Wieseler

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Zusammenfassung.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>5</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse für die Endpunkte partielle Abheilung und Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure.....	3
Tabelle 2: Ingenolmebutat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	4

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
HK / HT	hyperkeratotisch / hypertroph
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.01.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-55 (Ingenolmebutat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [neue wissenschaftliche Erkenntnisse]) [1] beauftragt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat bei Erwachsenen mit nicht hyperkeratotischen (HK) / nicht hypertrophen (HT) aktinischen Keratosen hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie LP0041-1120 bei Patientinnen und Patienten mit Läsionen im Gesicht oder auf der Kopfhaut vorgelegt. Diese Studie wurde für die Nutzenbewertung eingeschlossen [1].

In seinem Dossier hatte der pU unterschiedliche Auswertungen für die Endpunkte partielles Abheilen sowie Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen vorgelegt [2]. Diese Endpunkte wurden in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Ergebnisse zu diesen Wirksamkeitsendpunkten, ggf. unter Berücksichtigung der Angaben in der schriftlichen Stellungnahme [3], beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

In seinem Dossier hatte der pU Ergebnisse für unterschiedliche Endpunkte zur Rückbildung sichtbarer Läsionen vorgelegt. Von diesen wurde für die Nutzenbewertung der Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 eingeschlossen. Die weiteren Endpunkte partielles Abheilen (definiert als  $\geq 75\%$ ige Rückbildung aller aktinischen Keratosen an der Behandlungsfläche) sowie Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen wurden in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen. Zum einen ist unklar, wie belastend die verbleibenden Läsionen für die Patientinnen und Patienten sind und damit auch die Relevanz dieser Endpunkte. Zum anderen ist es unklar, welche Bedeutung eine partielle Rückbildung für das Risiko der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms hat [1]. Aus der schriftlichen Stellungnahme des pU [3] bzw. der Anhörung [4] ergaben sich keine Erkenntnisse, die zu einer Änderung dieser Einschätzung führen.

Die Endpunkte partielles Abheilen sowie Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen werden nachfolgend auftragsgemäß bewertet.

### **Kommentar zu den Auswertungen der Endpunkte**

Analog dem Vorgehen für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen legt der pU für die beiden Endpunkte partielles Abheilen sowie Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen 4 Auswertungen vor, in denen die Ergebnisse des Ingenolmebutat-Arms zu verschiedenen Begutachtungszeitpunkten mit den Ergebnissen des Diclofenac-Hyaluronsäure-Arms zu Woche 17 verglichen werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der Dossierbewertung [1]). Von diesen wird aus den für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen in der Dossierbewertung beschriebenen Gründen der Vergleich für Ingenolmebutat-Arm zu Woche 17 unabhängig von der Anzahl der Behandlungszyklen vs. Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17 betrachtet.

Im Studienbericht wurde für den Endpunkt partielles Abheilen eine Auswertung über ein logistisches Regressionsmodell mit den Adjustierungsfaktoren anatomische Lage der Läsionen sowie Studienzentrum geplant. Ergebnisse dieses adjustierten Modells bzw. eines entsprechenden Modells für den Effektschätzer relatives Risiko (RR) liegen weder im Modul 4 A vor noch wurden mit der Stellungnahme übermittelt. Im vorliegenden Addendum wird das RR auf Basis der Vierfeldertafel aus Modul 4 A dargestellt.

Für den Endpunkt Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen hat der pU in Modul 4 A eine Kleinste-Quadrate-Schätzung für die Mittelwertdifferenz aus einem nicht näher spezifizierten post hoc durchgeführten Modell vorgelegt. Im Studienbericht war eine Auswertung aus einem adjustierten negativen Binomial-Regressionsmodell geplant. Warum der pU für das Modul 4 A ein anderes Modell wählt, ist unklar. Im vorliegenden Addendum wird das Ergebnis des prädefinierten Modells betrachtet und ergänzend das Ergebnis des pU aus Modul 4 A des Dossiers dargestellt.



## Verzerrungspotenzial der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für beide Endpunkte partielles Abheilen sowie Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen wird analog dem Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 aufgrund nicht adäquater Verblindung als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 der Dossierbewertung [1]).

## Ergebnisse

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ingenolmebutat mit Diclofenac-Hyaluronsäure bei Patientinnen und Patienten mit nicht HK / HT aktinischen Keratosen für die Endpunkte partielles Abheilen sowie Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen, jeweils zu Woche 17, zusammen.

Tabelle 1: Ergebnisse für die Endpunkte partielle Abheilung und Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen – RCT, direkter Vergleich: Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure

Studie Endpunkt	Ingenolmebutat		Diclofenac-Hyaluronsäure		Ingenolmebutat vs. Diclofenac- Hyaluronsäure RR [95 %-KI]; p-Wert		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
<b>LP0041-1120</b>							
partielle Abheilung <sup>a</sup> zu Woche 17	255	176 (69,0)	247	107 (43,3)	1,59 [1,35; 1,88]; < 0,001 <sup>b</sup>		
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Reduktion der Anzahl der Läsionen % [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Reduktion der Anzahl der Läsionen % [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen zu Woche 17 <sup>e</sup>	255	6,12 (1,26)	77,2 [73,0; 80,8]	246	5,96 (1,25)	57,7 [52,4; 62,5]	0,52 [0,42; 0,63]; < 0,001
<p>a: ≥ 75%ige Rückbildung aller aktinischen Keratosen an der Behandlungsfläche</p> <p>b: p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])</p> <p>c: Bei 1 Patientin bzw. 1 Patienten fehlten die Angaben zur Anzahl der Läsionen zu Studienbeginn. Sie bzw. er wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt.</p> <p>d: negatives Binomial-Regressionsmodell, adjustiert bezüglich Behandlung und anatomischer Lage der Läsionen als feste Effekte und Studienzentrum als zufälliger Effekt und log (Anzahl der Läsionen zu Baseline) als Offset.</p> <p>e: Ergebnis der vom pU im Modul 4 A vorgelegten Kleinste-Quadrate-Schätzung für die Mittelwertdifferenz (LS-MD) aus einem nicht näher spezifizierten Modell: -19,62 [-25,49; -13,75], p &lt; 0,001, Hedges' g: -0,57 [-0,75; -0,40].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>							

Sowohl für den Endpunkt partielles Abheilen als auch für den Endpunkt Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ingenolmebutat.

## 2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ingenolmebutat aus der Dossierbewertung A18-55 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ingenolmebutat unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-55 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: 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. 5-FU: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

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

1. 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).
2. Leo Pharma. Ingenolmebutat Gel (Picato): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 15.02.2013 [Zugriff: 28.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/58/#tab/dossier>.
3. Leo Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr.685: Ingenolmebutat (aktinische Keratose); Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-55. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/384/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Ingenolmebutat; stenographisches Wortprotokoll [online]. 07.01.2019 [Zugriff: 15.01.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-384/2019-01-07\\_Wortprotokoll\\_Ingenolmebutat\\_D-378.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-384/2019-01-07_Wortprotokoll_Ingenolmebutat_D-378.pdf).
5. 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.