

IQWiG-Berichte – Nr. 158

**Ingenolmebutat –  
Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A13-04  
Version: 1.0  
Stand: 11.04.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Ingenolmebutat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

15.01.2013

**Interne Auftragsnummer:**

A13-04

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)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:**

- Prof. Markus Böhm, Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Münster

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Michael Köhler
- Tatjana Janzen
- Corinna Kiefer
- Stefan Lhachimi
- Stefanie Reken
- Beate Wieseler

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

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

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</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>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>5</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>6</b>
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> .....	<b>7</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>7</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>8</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	8
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	8
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	8
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	9
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	11
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	11
2.7.2.3.2 Studienpool .....	13
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	16
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	16
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	16
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	17
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	17
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	17

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	18
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	18
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	18
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	19
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	19
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>20</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	20
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz .....	20
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>22</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	22
3.2.2	Verbrauch .....	23
3.2.3	Kosten.....	24
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	24
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile .....	25
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....</b>	<b>27</b>
<b>4.1</b>	<b>Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....</b>	<b>27</b>
<b>4.2</b>	<b>Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) .....</b>	<b>27</b>
<b>4.3</b>	<b>Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) .....</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>28</b>
<b>5.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>28</b>
<b>5.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>28</b>
<b>5.3</b>	<b>Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>28</b>

<b>5.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>29</b>
<b>5.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>34</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) .....</b>		<b>37</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	29
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	30

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs, wie in Modul 4 des Dossiers  
dargestellt. .... 14



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BKK	Betriebskrankenkasse
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
nicht HK/HT	nicht hyperkeratotisch, nicht hypertroph
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2013 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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, 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 außerdem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

### **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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier)</li> <li>▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)</li> </ul>
<b>Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, 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. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2013 übermittelt.

#### Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung war die Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat-Gel (150 µg/g) zur Anwendung in Gesicht und auf der Kopfhaut und Ingenolmebutat-Gel (500 µg/g) zur Anwendung auf Stamm und Extremitäten im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen (nicht HK/HT) aktinischen Keratosen. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Der pU identifiziert keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit direkten Vergleichen von Ingenolmebutat-Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel. Folglich strebt er eine Bestimmung des Zusatznutzens auf Basis indirekter Vergleiche an. Der pU identifiziert sowohl für Ingenolmebutat-Gel als auch für Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel Studien, in denen die Interventionstherapie jeweils mit einem Vehikelgel verglichen wird, das kein Ingenolmebutat bzw. Diclofenac enthält.

Der pU geht davon aus, dass das in den Diclofenac-Hyaluronsäure-Studien als Vehikel dienende Hyaluronsäure-Gel selbst eine Wirkung auf aktinische Keratosen entfaltet, das wirkstofffreie Vehikelgel in den Ingenolmebutat-Studien jedoch nicht. Daher lehnt er einen adjustierten indirekten Vergleich mit Vehikelgel als Brückenkompator ab. Stattdessen wählt er eine als „Verkettung direkter Vergleiche“ bezeichnete Methodik für den indirekten Vergleich (Vergleich von Ingenolmebutat-Gel versus Vehikelgel, Vehikelgel versus Hyaluronsäure-Gel und Hyaluronsäure-Gel versus Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel auf Basis der oben genannten Studien). Für eine valide Aussage zum Zusatznutzen auf Basis der vom pU gewählten Methodik wäre ein Vergleich von Ingenolmebutat-Vehikel und Hyaluronsäure-Gel aus RCTs notwendig. Solche Studien werden vom pU nicht identifiziert. In einem Schritt der Methodik des pU werden die Gruppen mit wirkstofffreiem Vehikelgel aus verschiedenen Studien verglichen. Hierbei handelt es sich um einen nicht adjustierten indirekten Vergleich, bei dem die Randomisierung aufgehoben wird. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche stellen jedoch keine valide Analyseverfahren dar.

Für die Bewertung des Endpunkts „Rezidivrate“ schließt der pU außerdem 2 nicht randomisierte vergleichende Studien zu Ingenolmebutat versus wirkstofffreies Vehikelgel ein. Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel, in denen dieser Endpunkt erhoben wird, identifiziert der pU nicht.

Somit liegen keine für die Fragestellung relevanten Daten vor.

### **Ergebnisse**

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung liegen keine relevanten Daten vor. Damit sind die im Dossier dargestellten Ergebnisse aus RCTs und Nicht-RCTs nicht für eine Bestimmung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat-Gel gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel geeignet.

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

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

Aus den vom pU vorgelegten Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ingenolmebutat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

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

## 2.2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat-Gel (150 µg/g) zur Anwendung in Gesicht und auf der Kopfhaut und Ingenolmebutat-Gel (500 µg/g) zur Anwendung auf Stamm und bei erwachsenen Patienten mit nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen (nicht HK/HT) aktinischen Keratosen. Der pU führt die Bewertung im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) als zweckmäßige Vergleichstherapie durch und wählt damit eine der vom G-BA festgelegten Optionen. Diesem Vorgehen kann gefolgt werden.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

*Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 17.12.2012 abgeschlossene Studien des pU zu Ingenolmebutat (Studienliste des pU);
- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zu Ingenolmebutat (letzte Suche 17.10.2012, Recherchen des pU);
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (letzte Suche 15.10.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 17.10.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU). Der pU hat zudem (systematische und nicht systematische) Recherchen in bibliografischen Datenbanken nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt. Diese Suche ist jedoch inadäquat und daher nicht zu verwerten (siehe Kommentar in Abschnitt 2.7.2.3.1).

*Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.*

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) identifiziert keine RCTs mit direkten Vergleichen von Ingenolmebutat-Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel. Folglich strebt er eine Bestimmung des Zusatznutzens auf Basis indirekter Vergleiche an. Hierzu schließt der pU zum einen 5 RCTs ein, in denen Ingenolmebutat-Gel mit wirkstofffreiem Vehikelgel verglichen wurde; davon beziehen sich 3 auf die Anwendung im Gesicht und auf der Kopfhaut (Studien PEP005-15, PEP005-016 und PEP0025 [3-6]; Dosierung: 150 µg/g) und 2 auf die Anwendung auf Stamm und Extremitäten (PEP005-014 und PEP005-028 [3,7,8]; Dosierung: 500 µg/g). Zum anderen schließt er 3 RCTs zum Vergleich von Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) mit Hyaluronsäure-Gel ein (CT1101-03, CT1101-04 und CT1101-07 [9-13]; Anwendung sowohl für Gesicht / Kopf und Stamm / Extremitäten).

Der pU geht davon aus, dass das in den Diclofenac-Hyaluronsäure-Studien als Vehikel dienende Hyaluronsäure-Gel selbst eine Wirkung auf aktinische Keratosen entfaltet, das wirkstofffreie Vehikelgel in den Ingenolmebutat-Studien jedoch nicht. Er lehnt daher einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [14] mit Vehikel als Brückenkomparator ab. Die stattdessen vom pU gewählte Methode beinhaltet nach seiner Aussage eine Verkettung direkter Vergleiche. Dieser Beschreibung kann nicht gefolgt werden. Der pU vergleicht Ingenolmebutat-Gel versus Vehikelgel, Vehikelgel versus Hyaluronsäure-Gel und Hyaluronsäure-Gel versus Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel auf Basis der oben genannten Studien. Die beiden Vehikelgele werden nicht nur mit den jeweils zugehörigen Interventionsgruppen aus RCTs, sondern auch studienübergreifend miteinander verglichen. Damit enthält die „Kette“ des pU einen indirekten Vergleich. Der isolierte Vergleich einzelner Studienarme aus unterschiedlichen Studien stellt einen nicht adjustierten indirekten Vergleich dar, da er die Randomisierung aufhebt. Für einen randomisierten direkten Vergleich wären RCTs zwischen dem Vehikelgel von Ingenolmebutat und Hyaluronsäure-Gel erforderlich. Solche Studien liegen nach Angaben des pU jedoch nicht vor und können durch seine Suchstrategie auch nicht identifiziert werden.

Weiterhin zeigt der pU Ergebnisse zum Endpunkt „Rezidivrate“ aus 2 nicht randomisierten vergleichenden Studien [15,16]. Hierbei handelt es sich um deskriptive Darstellungen des Nutzens von Ingenolmebutat-Gel bezüglich dieses Endpunkts aus einer Nachverfolgung von Patienten, die in einem Teil der oben genannten RCTs mit Ingenolmebutat eine vollständige Abheilung erreichten. Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel liegen bezüglich dieses Endpunkts nicht vor. Diese Daten sind folglich ebenfalls nicht relevant für die Nutzenbewertung.

Somit liegen keine für die Fragestellung relevanten Daten vor. Eine Überprüfung des Studienpools auf Vollständigkeit entfällt daher.

*Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 sowie 4.3.2.2.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung liegen keine relevanten Daten vor. Damit sind die im Dossier dargestellten Ergebnisse aus RCTs und Nicht-RCTs nicht für eine Bestimmung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat-Gel gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel geeignet. Auf die Darstellung der Ergebnisse wird daher verzichtet.

*Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3 sowie 4.3.2.2.3 des Dossiers.*

## 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die im Dossier dargestellten Daten sind für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. Damit gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Ingenolmebutat-Gel gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel. Folglich gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Deses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der sowohl für die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Patienten als auch für die einzelnen Anwendungen auf Gesicht und Kopfhaut beziehungsweise Stamm und Extremitäten einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

*Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Entfällt, da der pU in seinem Dossier keine Daten vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Ingenolmebutat-Gel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.



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

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

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

Der pU wählt Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit entspricht er den Vorgaben des G-BA, der als zweckmäßige Vergleichstherapie die Therapien Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil in topischer Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie benennt. Der pU sollte sich für eine dieser 3 Therapien entscheiden und seine Auswahl begründen. Die Wahl des pU und seine Begründung finden sich in Modul 3 des Dossiers.

Die Nutzenbewertung wird im Vergleich zu der vom pU aus den vom G-BA benannten Optionen ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel) vorgenommen.

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

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

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

Gemäß der Fragestellung des pU werden im Dossier erwachsene Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen betrachtet. Diese Patientenpopulation entspricht der Zulassung.

Intervention ist Ingenolmebutat-Gel in den Dosierungen 150 µg/g und 500 µg/g. Dabei diene die niedrige Dosierung zur Behandlung von aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut, die hohe zur Behandlung auf Stamm und Extremitäten. Die Behandlungsdauer betrug 2 Tage für die hohe und 3 Tage für die niedrige Dosierung. Diese Anwendung entspricht den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen [17,18].

Der Komparator Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel sollte in einer Dosierung von 3 % 2-mal täglich über einen Zeitraum von 60 bis 90 Tagen angewendet werden, wobei pro Anwendung 0,5 g Gel auf eine 25 cm<sup>2</sup> große Fläche zu verteilen sind. Eine Unterteilung nach Gesicht / Kopfhaut und Stamm / Extremitäten findet nicht statt. Diese Angaben entsprechen der Fachinformation [19].

Der pU legt eine Liste von Endpunkten vor, die er als patientenrelevant beurteilt und die als Grundlage der Bewertung dienen sollen. Diese unterteilt er in die Kategorien „Verbesserung des Gesundheitszustandes“, „Verringerung von Nebenwirkungen“, „Verbesserung der Lebensqualität“, „Patientenzufriedenheit“, „Verkürzung der Krankheitsdauer“ und „Interventionsbezogener Aufwand“.

Eine Prüfung der einzelnen Endpunkte auf Patientenrelevanz und Validität erfolgt an dieser Stelle nicht, da die vom pU vorgelegte Methodik zur Bewertung eines Zusatznutzens ungeeignet ist. Nähere Erläuterungen hierzu finden sich in den Abschnitten 2.7.2.2 und 2.7.2.3.2.

Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU für relevante Studien kann im Wesentlichen gefolgt werden, jedoch mit 2 Einschränkungen:

- Das Einschlusskriterium E5 umfasst eine Auswahl von Endpunkten, die der pU als patientenrelevant erachtet und von denen für einen Studieneinschluss mindestens einer berichtet werden soll. Diese Auswahl berücksichtigt nicht, dass es möglicherweise weitere patientenrelevante Endpunkte gibt.
- Das Ausschlusskriterium A9 verlangt, dass einzuschließende Studien eine „statistisch aussagekräftige Stichprobengröße“ aufweisen müssen. Wie umfangreich eine Stichprobe sein soll, um zum Einschluss zu führen, ist unklar.

Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien und der nicht validen Methodik zu indirekten Vergleichen liegen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vor. Die Vollständigkeit des Studienpools wird deshalb nicht geprüft. Damit ergeben sich aus den Mängeln der Ein- und Ausschlusskriterien keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

### **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 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

#### **Verzerrungsaspekte**

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Eine Prüfung der vom pU gewählten Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte nicht, da keine direkt vergleichenden Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen und die vom pU gewählte Methodik für einen indirekten Vergleich nicht valide ist. Nähere Erläuterungen hierzu finden sich in dem Unterabschnitt „Indirekte Vergleiche“ in diesem Abschnitt.

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

Die Angaben des pU zu Studiendesign, Patientencharakteristika und Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Da keine direkt vergleichenden Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen und die vom pU gewählte Methodik für einen indirekten Vergleich nicht valide ist, sind die vom

pU eingeschlossenen Studien für die Nutzenbewertung nicht relevant. Eine Prüfung von Studiendesign, Patientencharakteristika und Endpunkten entfällt daher.

### **Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

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

Da keine direkt vergleichenden Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen und die vom pU gewählte Methodik für einen indirekten Vergleich nicht valide ist, sind die im Dossier präsentierten Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die zugehörige Methodik wird daher nicht kommentiert.

#### ***Indirekte Vergleiche***

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.6 Angaben dazu, welche Methodik zur Durchführung indirekter Vergleiche eingesetzt wurde.

Der pU gibt im Dossier an, dass ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [14] nicht durchgeführt werden konnte. Er begründet dies damit, dass mit dem zu bewertenden Arzneimittel nur Studien gegen ein wirkstofffreies Vehikel durchgeführt wurden, dieses wirkstofffreie Vehikel aber nicht mit dem in den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verwendeten Vehikel vergleichbar sei (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Somit würde der für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs notwendige gemeinsame Komparator fehlen.

Ersatzweise gibt der pU an, einen „adjustierten indirekten Vergleich, der die Verkettung direkter Vergleiche ohne gemeinsamen Komparator ermöglicht“ durchzuführen. Dabei bezieht er sich auf einen HTA-Bericht von Wells et al. [20], in dem die für einen Brückenkomparator bestehende Methode von Bucher für Ketten direkter Vergleiche über mehrere Brückenkomparatoren erweitert wurde. Allerdings werden auch für einen adjustierten indirekten Vergleich über mehrere Brückenkomparatoren für jede Verbindung jeweils direkte Vergleiche benötigt. Da für den Vergleich der beiden Vehikelgele aber laut pU keine direkte Vergleichsstudie existiert, führt der pU hier einen nicht adjustierten indirekten Vergleich durch, indem er die entsprechenden Arme der jeweiligen Studien poolt und die gepoolten Werte vergleicht. Hier gibt der pU selbst an, dass es sich um einen nicht adjustierten indirekten Vergleich handelt, bei dem die Randomisierung aufgehoben wird. Ein weiteres Problem dieses Vorgehens ist zudem, dass die Information aus den Vehikel-Studienarmen 2-fach in den indirekten Vergleich eingeht. Da aber folglich in dem vom pU durchgeführten indirekten Vergleich von Ingenolmebutat-Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel ein nicht adjustierter indirekter Vergleich in die Kette von Vergleichen eingeht, handelt es sich entgegen den Angaben des pU hier insgesamt um einen nicht adjustierten indirekten

Vergleich. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche stellen jedoch keine valide Analysemethode dar [21] und finden somit keine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die vom pU dargestellten Ergebnisse aus dem nicht adjustierten indirekten Vergleich werden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

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

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

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

#### **Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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

Der pU hat eine Studienliste aufgeführt. Da die vorgelegte Methodik zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht valide ist, entfällt eine Prüfung der Studienliste des pU auf Vollständigkeit (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

##### ***Bibliografische Literaturrecherche***

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Ingenolmebutat war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Der pU hat zu Recht auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

##### ***Studienregister***

Der pU führte die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich leichte Mängel, die aber die Vollständigkeit des Suchergebnisses nicht infrage stellen.

##### ***Zusammenfassung***

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie identifiziert. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet.

### **Studien zu indirekten Vergleichen**

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie zu Ingenolmebutat-Gel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel vorlag, hat er zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich eine separate Recherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

### ***Bibliografische Literaturrecherche***

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und EMBASE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. In MEDLINE und EMBASE wurde die Suche durch die Verwendung des Suchbegriffs „actinic keratosis.mp.“ stark eingeschränkt. Darüber hinaus wurde in MEDLINE das Schlagwort „actinic keratosis“ verwendet. Hierbei handelt es sich jedoch um ein Schlagwort aus EMBASE. Eine Überprüfung anhand des Cochrane Reviews „Interventions for actinic keratoses“ [22] zeigt, dass für MEDLINE die Trunkierung sowie die Schlagwörter „Keratosis, Actinic“ und „Keratosis“ notwendig gewesen wären, um die dort eingeschlossenen Referenzen zu identifizieren.

Der pU gibt an, dass keine direkt vergleichenden Studien zu den beiden Vehikelgelen oder zu Placebo vorliegen. Die Argumentation in Abschnitt 4.2.5.6 (Modul 4, Seite 62) des Dossiers, dass keine Studie zum direkten Vergleich des Vehikels von Ingenolmebutat-Gel und Hyaluronsäure existiert, kann durch die dargestellten Recherchen im Dossier nicht belegt werden. Zwar findet sich bei der bibliografischen Recherche zum Abschnitt 4.3.2.1 in der Suchstrategie von MEDLINE eine Suchzeile (Modul 4, Anhang 4-A, Seite 365, Suchzeile 8), die Suchbegriffe zur Hyaluronsäure beinhaltet. Diese Suchzeile wird jedoch nicht weiter verwendet. Ob Studien, mit direkten Vergleichen von Hyaluronsäure-Gel und Hyaluronsäure-freiem Vehikelgel, existieren, bleibt somit offen.

### ***Studienregister***

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern wurde vom pU durchgeführt. Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

### ***Zusammenfassung***

Da keine direkt vergleichenden Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen und die vom pU gewählte Methodik für einen indirekten Vergleich nicht valide ist, liegen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vor. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet.

### **Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Der pU hat die Möglichkeit, nicht randomisierte vergleichende Studien einzureichen.

Der pU legt eine Liste mit eigenen nicht randomisierten (vergleichenden und nicht vergleichenden) Studien mit Ingenolmebutat vor, mit denen er das Auftreten von Rezidiven untersuchen möchte.

Zusätzlich hat der pU im vorliegenden Dossier mittels bibliografischer Literaturrecherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht, um das Auftreten von Rezidiven im Rahmen von Follow-up-Studien zu untersuchen.

Die Mängel der Suchstrategien sind mit denen zu den indirekten Vergleichen identisch.

Der pU gibt an, dass zudem die in Anhang 4-B dokumentierte Suche in Studienregistern für den Abschnitt 4.3.2.1, Modul 4 hinzugezogen wurde.

Wie in Abschnitt und 2.7.2.2 erläutert, sind die vom pU genannten nicht randomisierten vergleichenden Studien nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ingenolmebutat-Gel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel geeignet. Daher war die Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools nicht erforderlich.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der pU identifiziert 5 relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Davon beziehen sich 3 ausschließlich auf die Anwendung von Ingenolmebutat an Gesicht oder Kopfhaut (PEP005-015, PEP005-016, PEP005-025 [3-6]), 2 weitere ausschließlich auf die Anwendung an Stamm oder Extremitäten (PEP005-014, PEP005-028 [3,7,8]). Die verabreichten Dosierungen entsprechen dem gemäß Fachinformation festgelegten Anwendungsgebiet [17,18]. Die Behandlungsdauer betrug 2 Tage bei einer Dosierung von mit 500 µg/g Gel (Stamm / Extremitäten), und 3 Tage bei einer Dosierung von 150 µg/g Gel (Gesicht / Kopfhaut).

Keine dieser 5 Studien enthält einen direkten Vergleich zwischen Ingenolmebutat-Gel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel. Vielmehr waren alle diese Studien placebokontrolliert, wobei als Placebo jeweils ein wirkstofffreies Vehikelgel diente.

Der pU strebt daher einen indirekten Vergleich an und identifiziert 3 relevante RCTs (CT1101-03, CT1101-04, CT1101-07), in denen Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel in einer Konzentration von 3 % zur Behandlung von aktinischen Keratosen mit Hyaluronsäure-Gel als Vehikel verglichen wird [9-13]. Die Behandlungsdauer betrug 30 oder 60 Tage (CT1101-04 [10]) beziehungsweise 90 Tage (CT1101-03 [9], CT1101-07 [11]). Eine Unterscheidung in der Anwendung zwischen Gesicht / Kopfhaut und Stamm / Extremitäten besteht für Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel nicht. Dies entspricht der Zulassung [19].

Für einen möglichen indirekten Vergleich stehen somit 5 vehikelkontrollierte Studien zu Ingenolmebutat-Gel und 3 vehikelkontrollierte Studien zu Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel zur Verfügung. Der pU postuliert, dass die Vehikelgele der jeweiligen Studien hinsichtlich ihrer Wirkung nicht ohne Weiteres als identisch angesehen werden könnten. In den Vergleichsarmen der Diclofenac-Hyaluronsäure-Studien wurde als Vehikel Hyaluronsäure-Gel (2,5 %) verabreicht. Das Vehikelgel der Ingenolmebutat-Studien enthielt keine Hyaluronsäure. Der pU verweist in diesem Zusammenhang auf diverse therapeutische Anwendungen von Hyaluronsäure (siehe unten).

Als Konsequenz daraus schließt der pU, ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher mit Vehikelgel als gemeinsamem Komparator sei nicht möglich. Als Lösung wählt der pU eine „Verkettung direkter Vergleiche“. Abbildung 1 zeigt die zugehörige Netzwerkstruktur.

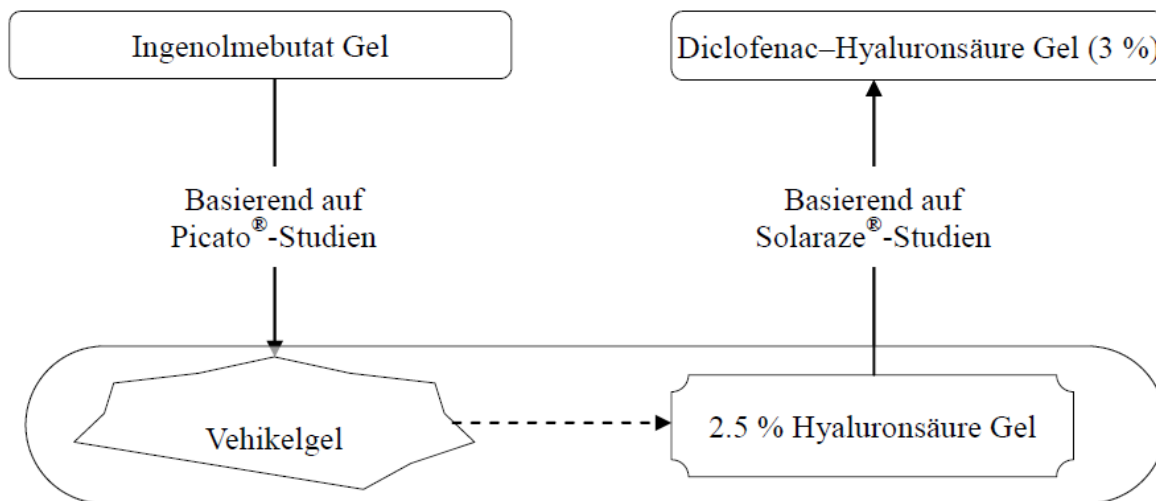


Abbildung 1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs, wie in Modul 4 des Dossiers dargestellt

Eine detaillierte Beurteilung der Methodik dieses indirekten Vergleichs befindet sich in Abschnitt 2.7.2.2. Da es sich bei dieser Methode um eine Form eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs handelt, stellt dies keine valide Analysemethode dar.

Es sei darauf hingewiesen, dass der pU angibt, direkt vergleichende Studien zu den beiden Vehikelgelen oder zu Placebo lägen nicht vor. Die Argumentation des pU in Modul 4 auf S. 62 des Dossiers, dass keine Studie zum direkten Vergleich des Vehikels von Ingenolmebutat-Gel und Hyaluronsäure existiert, kann durch die dargestellten Recherchen im Dossier nicht belegt werden. Zwar findet sich bei der bibliografischen Recherche zum Abschnitt 4.3.2.1 in der Suchstrategie von MEDLINE eine Suchzeile (Suchzeile 8, Seite 365, Modul 4), die Suchbegriffe zur Hyaluronsäure beinhaltet. Diese Suchzeile wird jedoch nicht weiter verwendet. Somit bleibt offen, ob Studien, welche den Nutzen von Hyaluronsäure-Gel

im Vergleich mit Hyaluronsäure-freiem Vehikelgel untersuchen, existieren und gegebenenfalls in einen indirekten Vergleich hätten integriert werden können.

Der pU behauptet in Modul 4, S. 59 des Dossiers, dass „die Vehikel der topischen Präparate [...] sich sowohl in ihrer chemischen Zusammensetzung unterscheiden als auch eine eigene Wirksamkeit besitzen [können].“ Er verweist weiter auf den Einsatz von Hyaluronsäure in Augentropfen, bei Gelenksarthrose und bei Belastungsinkontinenz. Dazu ist anzumerken, dass alle dort genannten Präparate nicht topisch verabreicht werden und sich auf völlig andere Indikationen beziehen. Eine Diskussion über mögliche pharmakologische Wirkungen von Hyaluronsäure in topischer Anwendung bei aktinischen Keratosen findet im Dossier nicht statt. Der pU stellt lediglich fest: „darüber hinaus existieren Hinweise auf die Wirksamkeit bei aktinischen Keratosen“ (Modul 4, S. 59). Eine Quellenangabe hierfür fehlt.

In der Fachinformation zu Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel [19] wird Natriumhyaluronat explizit als Hilfsstoff geführt (Abschnitt 6.1, „Liste der sonstigen Bestandteile“). Die dortigen Angaben zu pharmakologischen Eigenschaften, Warnhinweisen und Wechselwirkungen beziehen sich auf Diclofenac. Weiterhin werden die vom pU eingeschlossenen Studien zu Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel in den entsprechenden Vollpublikationen als placebokontrolliert bezeichnet [9-12].

Darüber hinaus existieren Übersichtsarbeiten, in denen die Rolle von Hyaluronsäure in Solaraze® detailliert beschrieben wird. Demzufolge dient Hyaluronsäure in der vorliegenden Anwendung zur Verbesserung der Diclofenac-Zufuhr in die Haut und der Aufrechterhaltung einer stabilen Wirkstoffkonzentration im behandelten Hautareal [23,24].

Im Bericht der MHRA zu Solaraze® Gel [25] wird festgestellt, dass bei den Studienteilnehmern auch in den Vehikelgruppen (Hyaluronsäure-Gel) ein Ansprechen auf die Behandlung erkennbar ist, und zwar in allen dort betrachteten Studien. Dabei wird bemerkt, dass die Verbesserung des Krankheitsbildes nach Absetzen der Behandlung abnimmt, während unter Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel eine vollständige Abheilung mitunter erst 30 Tage nach Behandlungsende zu beobachten ist. Als Erklärung werden 3 Möglichkeiten genannt: Neben einer möglichen therapeutischen Wirkung von Hyaluronsäure und natürlicher Regression der Läsionen wird von den Autoren des MHRA-Berichts als wahrscheinlichste Ursache angesehen, dass durch die wasserbindenden Eigenschaften der Hyaluronsäure die Haut „aufquillt“ und dadurch der Anschein einer Abheilung der Läsionen entsteht. Eine therapeutische Wirkung von Hyaluronsäure beschreiben die Autoren als „möglich, aber spekulativ“.

Das Institut schließt daraus, dass die Ähnlichkeit der Vergleichstherapien in den Studien zu Ingenolmebutat beziehungsweise Diclofenac-Hyaluronsäure nicht abschließend geklärt ist. Hieraus können sich Konsequenzen für die Durchführbarkeit des indirekten Vergleichs ergeben. Falls eine nähere Prüfung der Eigenschaften und des Wirkprinzips von Hyaluronsäure bei gemeinsamer topischer Verabreichung mit Diclofenac ergeben sollte, dass



das Hyaluronsäure-Vehikelgel dieser Studien dem Vehikelgel der Ingenolmebutat-Studien hinreichend ähnlich ist, könnte ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher möglich sein. In diesem Fall kämen die Vehikelgele als gemeinsamer Komparator infrage. Dies wäre nicht der Fall, wenn die Vehikelgele hinsichtlich ihrer Wirksamkeit verschieden sind.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der nicht validen Methodik des vom pU durchgeführten indirekten Vergleiches liegen keine relevanten Ergebnisse für die Bewertung eines Zusatznutzens von Ingenolmebutat-Gel gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

Da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen, sind auch die Ausführungen des pU zu Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen weitere Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

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

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat ausschließlich nicht adjustierte indirekte Vergleiche heran (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Damit liegen keine relevanten Daten vor und ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Daher entfallen weitere Kommentare zu Studiendesign und Population, Verzerrungspotenzial und Ergebnissen indirekter Vergleiche.

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

Der pU zieht im Dossier Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien zur Bewertung des Endpunkts „Rezidivrate“ heran. Dabei handelt es sich um 2 Follow-up-Studien (PEP005-030, PEP005-032 [15,16]) zu 3 RCTs, die der pU bereits für die Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat eingeschlossen hat (PEP005-16, PEP005-025 und PEP005-028). In diesen Studien werden lediglich die Patienten, die eine vollständige Abheilung erreicht haben, weiterbeobachtet. Eine Randomisierung besteht dadurch nicht mehr. Studien zu Diclofenac-Hyaluronsäure werden in der Analyse der Rezidivrate nicht berücksichtigt, sodass der pU lediglich einen Vergleich von Ingenolmebutat-Gel mit Vehikelgel für den Endpunkt „Rezidivrate“ darstellt, nicht jedoch den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat liegen keine relevanten, nicht randomisierten vergleichenden Studien vor.

### **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 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU diskutiert die Aussagekraft der in den indirekten Vergleich eingegangenen randomisierten und nicht randomisierten Studien. Die Aussagekraft des indirekten Vergleiches wird nur allgemein beschrieben, wobei die methodischen Besonderheiten des vorliegenden Vergleiches nicht angesprochen werden. Aufgrund der methodischen Mängel des vom pU durchgeführten nicht adjustierten indirekten Vergleichs sind die vorgelegten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.3.2).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten Daten zum Vergleich von Ingenolmebutat mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, entfällt eine weitere Bewertung zur Aussagekraft der Nachweise.

#### **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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für einzelne Endpunkte einen Zusatznutzen ab. Dabei erfolgt eine Trennung nach Patientengruppen: Dargestellt wird zunächst der Zusatznutzen pro Endpunkt für die Gesamtpopulation (erwachsene Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen), anschließend für die 2 Teilpopulationen der Patienten mit aktinischen Keratosen an Gesicht / Kopfhaut beziehungsweise Stamm / Extremitäten. Für jede dieser 3 Populationen sieht der pU insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden. Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens sind ausschließlich Ergebnisse, die aus nicht adjustierten indirekten Vergleichen gewonnen wurden. Die Methodik, die den indirekten Vergleichen im Dossier des pU zugrunde lag, wurde bereits in den Abschnitten 2.7.2.2 und 2.7.2.3.2 als nicht valide

bewertet. Folglich kann hieraus kein Zusatznutzen für jegliche Endpunkte und Populationen abgeleitet werden.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Da ein Zusatznutzen von Ingenolmebutat-Gel gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel mangels geeigneter Studien nicht belegt ist, entfällt eine detaillierte Diskussion der Angaben des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens.

## **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**

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass ein direkter Vergleich aufgrund fehlender Studien zum Vergleich von Ingenolmebutat-Gel mit Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel nicht möglich ist. Somit verbliebe nur ein indirekter Vergleich zwischen beiden Therapien, um einen Zusatznutzen zu bestimmen. Der pU identifiziert 5 RCTs zu Ingenolmebutat-Gel und pU 3 RCTs zu Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel, die sich laut Einschätzung des pU für einen indirekten Vergleich eignen.

Der Begründung des pU für die Vorlage indirekter Vergleiche kann grundsätzlich gefolgt werden, jedoch unter dem Vorbehalt der Vollständigkeit des Studienpools und hinreichender Ähnlichkeit der Studien. Da die Methodik der vorgelegten indirekten Vergleiche nicht valide und damit nicht aussagekräftig ist (siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.3.2), entfällt eine Prüfung dieser Aspekte.

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

Der pU schließt 2 nicht randomisierte vergleichende Studien in die Nutzenbewertung ein (PEP005-030 und PEP005-032). Dies geschieht zur Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt „Rezidivrate“, den der pU als patientenrelevant ansieht. Er identifiziert jedoch keinen RCT, in dem dieser Endpunkt erhoben wird. Aufseiten von Ingenolmebutat wird daher auf 2 Follow-up-Studien zu 3 der eingeschlossenen RCTs (PEP005-016, PEP005-025 und PEP005-028) zurückgegriffen. Hier wurden Patienten dieser 3 Studien nach Abschluss der RCTs in die Follow-up-Studien aufgenommen und dort verblindet weiter beobachtet. In diese Studien wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die in den vorangegangenen RCTs eine vollständige Abheilung erreicht hatten. Eine Randomisierung besteht deshalb in diesen Follow-up-Studien nicht mehr.

Aufseiten von Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel schließt der pU jedoch keinerlei Studien mit dem Endpunkt „Rezidivrate“ ein, auch keine nicht randomisierten Studien. Damit ist ein Vergleich zwischen Ingenolmebutat-Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel nicht möglich.

Der pU stellt folglich auch nur den Nutzen von Ingenolmebutat im Vergleich zu Vehikelgel anhand der 2 nicht randomisierten vergleichenden Studien dar. Zur Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Rezidivrate liegen also keine relevanten Studien vor. Die vorgelegten nicht randomisierten vergleichenden Studien sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ingenolmebutat zu beschreiben.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten Studien vorliegen, ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt „Rezidivrate“ nicht belegt. Die vorgelegten nicht randomisierten vergleichenden Studien sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ingenolmebutat zu beschreiben.

#### **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 präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten.

### **3 Kosten der Therapie**

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

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

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

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels Ingenolmebutat-Gel sind – laut Fach- und Gebrauchsinformation – erwachsene Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen [17,18]. Es werden 2 unterschiedliche Dosierungen für die Bereiche Stamm und Extremitäten (Picato<sup>®</sup> 500 µg/g Gel) sowie Gesicht und Kopfhaut (Picato<sup>®</sup> 150 µg/g Gel) angewendet.

Aufgrund des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU aus den vom G-BA vorgeschlagenen Alternativen die Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure (3 %) (Solaraze<sup>®</sup> 3 % Gel).

Insgesamt sind die Erkrankung und ihre Therapie sowie die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie plausibel und ausführlich dargestellt.

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

Der pU führt aus, dass durch die kurze Anwendungszeit von Picato<sup>®</sup> von 2 bis 3 Tagen bei einer einmal täglichen Applikation mit einer Verbesserung der Therapieadhärenz und einer geringeren Therapieabbruchrate der Patienten zu rechnen ist, im Vergleich zu anderen aktuell verfügbaren topischen Therapieoptionen für aktinische Keratosen.

##### **3.1.3 Prävalenz und Inzidenz**

Der pU gibt zur Abschätzung der Prävalenz von aktinischen Keratosen eine Spanne an, deren Grenzwerte 2 großen Hautscreening-Studien entnommen sind. In der Untersuchung von Augustin [26] wurde bei 90 880 Arbeitskräften aus 312 Unternehmen verschiedener Branchen in den Jahren 2004 bis 2009 ein Hautscreening durchgeführt. Hierbei erhielten 2,0 % der Mitarbeiter (2,9 % der Männer, 0,9 % der Frauen) die Diagnose aktinische Keratose. Im BKK-Hautscreening in Bayern [27] wurde in der zweiten Screeningwelle von 2005 bis 2006 mit 108 281 ausgewerteten Teilnehmern bei 5,2 % (7,9 % der Männer, 3,4 % der Frauen) die Diagnose aktinische Keratosen gestellt. In beiden Studien zeigt sich eine deutliche Zunahme der Prävalenz mit steigendem Lebensalter.

Zur Abschätzung des Anteils der Patienten mit aktinischen Keratosen in den verschiedenen Körperregionen zieht der pU eine Fall-Kontroll-Studie heran, die in Kooperation mit deutschen Praxen durchgeführt wurde [28]. Von den 311 untersuchten Patienten mit Angabe einer Lokalisation befanden sich die Läsionen in 76,5 % im Bereich Kopf oder Gesicht, in

15,1 % im Bereich Kopfhaut / Gesicht oder Stamm / Extremitäten und 8,4 % im Bereich Stamm / Extremitäten.

### **Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz**

Der pU beschreibt, dass in den kommenden Jahren aufgrund der Alterung der Gesellschaft mit einer steigenden Inzidenz und Prävalenz zu rechnen ist. Dargestellt wird die erwartete Prävalenz von aktinischen Keratosen in Deutschland in den Jahren 2012 bis 2017 allerdings mit konstanten, nicht altersspezifischen Prävalenzannahmen. Hieraus ergibt sich bedingt durch sinkende Bevölkerungszahlen ein abnehmender Trend der Prävalenz, obwohl aufgrund der Alterung der Bevölkerung mit einer Zunahme der Patientenzahlen zu rechnen ist.

### **GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der pU zieht als Grundlage zur Berechnung der GKV-Zielpopulation die Größe der Bevölkerung im Jahr 2012 basierend auf der 12. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [29] heran. Hiernach ergibt sich im Jahr 2012 eine Bevölkerungsgröße von 81,3 Millionen Menschen. Den Anteil der GKV-Versicherten schätzt der pU basierend auf den Anteilen der Jahre 2005 bis 2010 auf 85,5 % [30].

Hieraus ergeben sich bei angenommenen 2,0 % Prävalenz [26] von aktinischen Keratosen 1 390 025 Patienten und bei 5,2 % Prävalenz [27] 3 614 064 Patienten. In den folgenden Zahlenangaben zur Größe der GKV-Zielpopulation setzt der pU die Anzahl der Patienten mit aktinischen Keratosen gleich zur Anzahl der Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen, obwohl Letztere nur eine Subgruppe darstellen.

Die Studie von Hensen [28] untersuchte die Lokalisation der Läsionen und fand diese in 76,5 % nur im Bereich Kopfhaut / Gesicht, in 8,4 % nur im Bereich Stamm / Extremitäten und in 15,1 % sowohl im Bereich Kopfhaut / Gesicht als auch im Bereich Stamm / Extremitäten.

Hieraus ergeben sich folgende Gruppengrößen der GKV-Zielpopulation:

- 1) erwachsene Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen mit Läsionen nur im Bereich Kopfhaut / Gesicht: 1 063 369 bis 2 764 759 Patienten,
- 2) erwachsene Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen mit Läsionen nur im Bereich Stamm / Extremitäten: 116 762 bis 303 581 Patienten,
- 3) erwachsene Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen mit Läsionen sowohl im Bereich Kopfhaut / Gesicht als auch im Bereich Stamm / Extremitäten: 209 894 bis 545 724 Patienten.

### **Bewertung**

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind insgesamt verständlich und nachvollziehbar.

Die Schätzung der Größe der GKV-Zielpopulation basierend auf der Prävalenz von aktinischen Keratosen stellt eine leichte Überschätzung dar, da Ingenolmebutat laut Fach- und Gebrauchsinformation [17,18] nur zur Behandlung von nicht HK/HT aktinischen Keratosen indiziert ist. Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen führt der pU 3 Phase-III-Studien an, in denen die Wirksamkeit von Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) untersucht wurde. Es ergaben sich Anteile zwischen 89 und 97 %. Die Studienergebnisse, deren Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität fraglich ist, fließen später nicht in die weiteren Berechnungen ein. Der Anteil der Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen ist aber auch nicht als deckungsgleich zum Anteil der Patienten mit aktinischen Keratosen anzunehmen. Das Institut hält hier einen Anteil von 80 bis 90 % für plausibel.

Ebenfalls eine leichte Überschätzung der GKV-Zielpopulation ergibt sich daraus, dass Ingenolmebutat laut Fach- und Gebrauchsinformation nicht in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen verwendet werden soll. Nach der Studie von Kornek [31], in der die Befunde eines Jahres mit aktinischer Keratose in einer dermatologischen Praxis (n = 1146) im Hinblick auf die Lokalisation der aktinischen Keratosen untersucht wurden, fand sich bei 86,1 % der Patienten eine aktinische Keratose im Bereich des Kopfes. Von diesen wiesen 2 % eine Lokalisation am Auge und 1,7 % eine Lokalisation am Mund auf und sind damit nicht für eine Behandlung mit Ingenolmebutat in diesen Hautabschnitten indiziert.

Der zu erwartende steigende Trend in der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz wird vom pU nicht entsprechend dargestellt.

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

Es ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ingenolmebutat (Picato<sup>®</sup> 150 µg/g Gel und Picato<sup>®</sup> 500 µg/g Gel) im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure (3 %) (Solaraze<sup>®</sup> 3 % Gel). Weitere Angaben sind Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Behandlungsdauer für das zu bewertende Arzneimittel Ingenolmebutat unterscheidet sich nach Lokation der Läsionen. Die Behandlung von nicht HK/HT aktinischen Keratosen im Bereich Kopfhaut / Gesicht erfolgt mit Picato<sup>®</sup> 150 µg/g Gel (70 µg Ingenolmebutat) [17]. Hierbei wird an 3 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils einmal täglich eine Tube Picato<sup>®</sup> auf eine Behandlungsfläche von 25 cm<sup>2</sup> aufgetragen. Es schließt sich eine 8-wöchige Behandlungspause an, nach der der therapeutische Effekt beurteilt werden kann.

Die Behandlung von Läsionen im Bereich Stamm / Extremitäten erfolgt mit Picato<sup>®</sup> 500 µg/g Gel (235 µg Ingenolmebutat) [18]. Hierbei wird an 2 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils einmal täglich eine Tube Picato<sup>®</sup> auf eine Behandlungsfläche von 25 cm<sup>2</sup> aufgetragen. Der therapeutische Effekt kann wiederum nach einer 8-wöchigen Behandlungspause beurteilt werden.

Nach den Fach- und Gebrauchsinformationen [17,18] stehen keine klinischen Daten zu mehr als einem Behandlungszyklus sowie zur Behandlung von mehr als einem Hautabschnitt zur Verfügung. Der pU argumentiert, dass sich dennoch bei Patienten mit Läsionen in mehr als einem Hautabschnitt innerhalb desselben Bereichs Kopfhaut / Gesicht oder Stamm / Extremitäten eine Behandlung des zweiten betroffenen Feldes an einen ersten Behandlungszyklus anschließen kann. Ebenso kann nach nicht vollständiger Abheilung des ersten behandelten Feldes eine erneute Behandlung notwendig werden. In beiden Fällen kann es somit laut pU zu 2 Behandlungszyklen mit Ingenolmebutat innerhalb eines Jahres kommen.

Bei Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen sowohl im Bereich Kopfhaut / Gesicht als auch im Bereich Stamm / Extremitäten geht der pU von einer alternierenden Behandlung der beiden Bereiche und somit von maximal 4 Behandlungszyklen (2 Zyklen im Bereich Kopfhaut / Gesicht, 2 Zyklen im Bereich Stamm / Extremitäten) aus.

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (Solaraze<sup>®</sup> 3 % Gel) erfolgt die Behandlung der von aktinischen Keratosen betroffenen Hautstellen laut Fach- und Gebrauchsinformation [19] durch 2-mal tägliches Auftragen von 0,5 g Gel auf ein Areal der Größe 5 cm mal 5 cm. Die Anwendungsdauer beträgt 60 bis 90 Tage. Nach weiteren 30 Tagen kann der Behandlungserfolg beurteilt werden. Der pU geht bei Patienten mit aktinischen Keratosen nur in den Bereichen Kopfhaut / Gesicht oder Stamm / Extremitäten von 2 Behandlungszyklen pro Jahr aus, bei Patienten mit aktinischen Keratosen sowohl im Bereich Kopfhaut / Gesicht als auch im Bereich Stamm / Extremitäten geht der pU von 4 Behandlungszyklen pro Jahr aus.

### 3.2.2 Verbrauch

Der pU berechnet den Verbrauch nach Fach- und Gebrauchsinformation [17,18]. Für die Behandlung eines von nicht HK/HT aktinischen Keratosen betroffenen Feldes im Bereich Kopfhaut / Gesicht wird an 3 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich der Inhalt einer Tube auf die Behandlungsfläche aufgetragen. Eine Tube Picato<sup>®</sup> 150 µg /g Gel enthält 70 µg Ingenolmebutat [17] Hieraus ergibt sich für einen Anwendungszyklus mit 3 Anwendungstagen ein Verbrauch pro Patient von 210 µg Ingenolmebutat und entsprechend bei 2 Anwendungszyklen ein Verbrauch pro Patient von 420 µg Ingenolmebutat.

Für die Behandlung eines von nicht HK/HT aktinischen Keratosen betroffenen Hautabschnitts im Bereich Stamm / Extremitäten wird an 2 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich der Inhalt einer Tube auf die Behandlungsfläche aufgetragen. Eine Tube Picato<sup>®</sup> 500 µg/g Gel



enthält 235 µg Ingenolmebutat [18]. Hieraus ergibt sich für einen Anwendungszyklus mit 2 Anwendungstagen ein Verbrauch pro Patient von 470 µg Ingenolmebutat und entsprechend bei 2 Anwendungszyklen ein Verbrauch pro Patient von 940 µg Ingenolmebutat.

Entsprechend ergibt sich bei der Behandlung eines Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen sowohl im Bereich Kopfhaut / Gesicht als auch im Bereich Stamm / Extremitäten ein maximaler Verbrauch von 1360 µg Ingenolmebutat (2 Behandlungszyklen mit insgesamt 420 µg Ingenolmebutat + 2 Behandlungszyklen mit insgesamt 940 µg Ingenolmebutat).

Bei der Behandlung von aktinischen Keratosen mit Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 3 % (Solaraze® 3 % Gel) berechnet der pU den Verbrauch gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation [19] anhand des verbrauchten Gels und nicht anhand des verbrauchten Wirkstoffs Diclofenac-Natrium 3 %. Zur Behandlung sind 2-mal täglich 0,5 g Solaraze® 3 % Gel zu applizieren und es ergibt sich ein Tagesverbrauch von 1 g Gel. Die Behandlungsdauer pro Behandlungszyklus beträgt laut Fach- und Gebrauchsinformation 60 bis 90 Tage, woraus sich bei einem Behandlungszyklus ein Verbrauch pro Patient von 60 bis 90 g Gel ergeben. Entsprechend ergeben sich bei 2 Behandlungszyklen 120 bis 180 g Gel, bei 3 Behandlungszyklen 180 bis 270 g Gel und bei 4 Behandlungszyklen 240 bis 360 g Gel als Verbrauch pro Patient. Solaraze® 3 % Gel ist in 2 Tubengrößen mit 50 g oder 90 g erhältlich. Der pU geht bei jeder Behandlung davon aus, dass eine 90-g-Tube verwendet wird.

### 3.2.3 Kosten

Die Kosten für Picato® 150 µg/g Gel und Picato® 500 µg/g Gel sind der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.01.2013 und die Kosten für Solaraze® 3 % Gel der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.01.2013 zu entnehmen. Ein Behandlungszyklus mit Picato® 150 µg/g Gel (3 Einzeldosis-Tuben) kostet nach Abzug des Hersteller- und Apothekenrabatts 121,68 € Ein Behandlungszyklus mit Picato® 500 µg/g Gel (2 Einzeldosis-Tuben) ist mit 139,24 € zu veranschlagen. Eine Tube Solaraze® 3 % Gel mit 50 g kostet nach Abzug des Hersteller- und Apothekenrabatts 60,30 €, eine Tube mit 90 g 101,31 €. Die Kosten für mehr als einen Behandlungszyklus werden vom pU proportional dazu berechnet.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU stellt dar, dass keine zusätzlich notwendigen Leistungen und somit keine zusätzlichen Kosten anfallen. Dies ist plausibel.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten berechnen sich laut pU linear aus den Kosten der Therapie eines Hautabschnitts in einem Behandlungszyklus. Der pU rechnet bei Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen mit Läsionen nur im Bereich Kopfhaut / Gesicht sowie bei Patienten mit Läsionen nur im Bereich Stamm / Extremitäten mit maximal 2 Behandlungszyklen pro Jahr. Bei Patienten mit Läsionen sowohl im Bereich Kopfhaut / Gesicht als auch im Bereich Stamm / Extremitäten rechnet der pU mit höchstens 2 Behandlungszyklen pro Bereich

(insgesamt 4 Behandlungszyklen). Hieraus ergeben sich folgende maximale Jahrestherapiekosten pro Patient:

- 1) Patienten mit Läsionen nur im Bereich Kopfhaut / Gesicht: Die 2-malige Behandlung mit Picato<sup>®</sup> 150 µg/g Gel kostet 243,36 €, die 2-malige Behandlung mit Solaraze<sup>®</sup> 3 % Gel 202,62 €
- 2) Patienten mit Läsionen nur im Bereich Stamm / Extremitäten: Die 2-malige Behandlung mit Picato<sup>®</sup> 500 µg/g Gel kostet 278,48 €, die 2-malige Behandlung mit Solaraze<sup>®</sup> 3 % Gel 202,62 €
- 3) Patienten mit Läsionen sowohl im Bereich Kopfhaut / Gesicht als auch im Bereich Stamm / Extremitäten: Die Behandlung mit Picato<sup>®</sup> kostet 521,84 € (2 Behandlungen mit Picato<sup>®</sup> 150 µg/g Gel + 2 Behandlungen mit Picato<sup>®</sup> 500 µg/g Gel), die Behandlung mit Solaraze<sup>®</sup> 3 % Gel kostet 405,24 € (4 Behandlungen mit je einer 90-g-Tube).

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU schätzt den zu erwartenden Marktanteil von Picato<sup>®</sup> anhand des Marktanteils von 5-Fluorouracil (Actikerall<sup>®</sup>) seit seiner Markteinführung. Da es sich bei Picato<sup>®</sup> um eine neue feldgerichtete Therapie handelt, werden 5 bis 10 % Marktanteil im ersten Jahr erwartet.

### 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der Verbrauch bei der zu bewertenden Therapie Picato<sup>®</sup> sowie bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Solaraze<sup>®</sup> wurde vom pU uneinheitlich ausgewiesen. Bei Picato<sup>®</sup> wurde der Verbrauch des Wirkstoffs Ingenolmebutat, bei Solaraze<sup>®</sup> der Verbrauch des Gels inklusive Hilfsstoffen berechnet. Dieses Vorgehen beeinträchtigt die weiteren Berechnungen allerdings nicht.

Der pU geht von maximal 2 Behandlungszyklen pro Bereich (Kopfhaut / Gesicht und Stamm / Extremitäten) und pro Jahr aus. Die Fach- und Gebrauchsinformationen von Picato<sup>®</sup> beschreiben zwar, dass keine Daten zu mehr als einem Behandlungszyklus sowie mehr als einem Hautabschnitt zur Verfügung stehen, schließen mehrere Behandlungszyklen sowie die Behandlung mehrerer Hautabschnitte aber auch nicht aus. Die Auswertung des BKK-Hautscreenings in Bayern [27] ergab, dass 36,5 % der Patienten mit aktinischen Keratosen eine Läsion, 44,9 % 2 bis 5 Läsionen und 18,6 % mehr als 5 Läsionen aufwiesen.

Bei Behandlungskosten eines Hautabschnitts im Bereich Kopfhaut / Gesicht mit Picato<sup>®</sup> 150 µg/g Gel in Höhe von 121,68 €, eines Hautabschnitts im Bereich Stamm / Extremitäten mit Picato<sup>®</sup> 500 µg/g Gel in Höhe von 139,24 € und Behandlungskosten eines Hautabschnitts mit Solaraze<sup>®</sup> 3 % Gel in Höhe von 101,31 € (90-g-Tube) bzw. mit Solaraze<sup>®</sup> 3 % Gel in Höhe von 60,30 € (50-g-Tube) würden sich bei Annahme von 5 gleichzeitig behandelten Hautabschnitten und jeweils 2 Behandlungszyklen pro Patient und Jahr folgende Kosten ergeben:

- 1) Patienten mit Läsionen nur im Bereich Kopfhaut / Gesicht: Die Behandlung mit Picato<sup>®</sup> 150 µg/g Gel kostet 1216,80 € die Behandlung mit Solaraze<sup>®</sup> 3 % Gel 709,17 € bis 1013,10 €
- 2) Patienten mit Läsionen nur im Bereich Stamm / Extremitäten: Die Behandlung mit Picato<sup>®</sup> 500 µg/g Gel kostet 1392,40 € die Behandlung mit Solaraze<sup>®</sup> 3 % Gel 709,17 € bis 1013,10 €
- 3) Patienten mit Läsionen sowohl im Bereich Kopfhaut / Gesicht als auch im Bereich Stamm / Extremitäten: Die Behandlung mit Picato<sup>®</sup> kostet 1287,04 € bis 1322,16 € die Behandlung mit Solaraze<sup>®</sup> 3 % Gel 709,17 € bis 1013,10 €. Hierbei wurde die Annahme getroffen, dass entweder 2 Hautabschnitte im Bereich Kopfhaut / Gesicht und 3 Hautabschnitte im Bereich Stamm / Extremitäten (untere Spanne) bzw. 3 Hautabschnitte im Bereich Kopfhaut / Gesicht und 2 Hautabschnitte im Bereich Stamm / Extremitäten (obere Spanne) behandelt werden. Es sind auch andere Verteilungen mit proportional berechenbaren Kosten denkbar.

Bei Solaraze<sup>®</sup> gibt die Fach- und Gebrauchsinformation an, dass eine Höchstdosis von 8 g/Tag nicht überschritten werden sollte [19]. Somit sind auch die gleichzeitige Behandlung von bis zu 8 Hautabschnitten und dementsprechend höhere Kosten denkbar.

## **4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)**

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

### **4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)**

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

#### **Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

Der pU beschreibt nachvollziehbar den momentanen Stand zum Wirkmechanismus von Ingenolmebutat. Der Wirkstoff wird ausführlich mit anderen in Deutschland zugelassenen medikamentösen und nicht medikamentösen Therapien für aktinische Keratosen verglichen.

#### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Die Darstellung der zugelassenen Anwendungsgebiete ist vollständig und stimmt mit den Angaben in der Fachinformation überein. Darüber hinaus wird auch der internationale Zulassungsstatus wiedergegeben.

### **4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)**

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Der pU nennt Angaben entsprechend den Abschnitten 4.2 bis 4.7 und 4.9 (Überdosierung) sowie 6.4 (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung) der Fachinformationen zu Ingenolmebutat [17,18]. Abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen laut den Angaben des pU nicht.

Ein Anhang IV zum European Public Assessment Report (EPAR), der an dieser Stelle zu beachten wäre, existiert nicht [32]. Weiterhin zitiert der pU die Zusammenfassung des Risk Management Plan aus dem EPAR.

Klinische Daten zu mehr als einem Behandlungszyklus von 2 oder 3 Tagen stehen laut Angaben des pU bisher nicht zur Verfügung. Gleiches gilt für klinische Daten zur Behandlung von mehr als einem Hautabschnitt.

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung sind vollständig und nachvollziehbar.

## **5 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

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

Ingenolmebutat ist in einer Dosierung von 150 µg/g für die Behandlung von aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut und 500 µg/g für die Behandlung an Stamm und Extremitäten zugelassen.

### **5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ingenolmebutat im Anwendungsgebiet nicht HK/HT aktinische Keratosen wurden vom G-BA die Therapien Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (topische Anwendung) oder chirurgische Kryotherapie benannt. Der pU hat aus diesen 3 Optionen Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel ausgewählt.

Der pU leitet den Zusatznutzen von Ingenolmebutat-Gel ausschließlich aus einem nicht adjustierten indirekten Vergleich ab. Diese Methodik ist nicht valide. Damit liegen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vor. Auf Basis der vorliegenden Daten wird der Zusatznutzen von Ingenolmebutat-Gel folgendermaßen bewertet:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Die Schätzung der Größe der GKV-Zielpopulation basierend auf der Prävalenz von aktinischen Keratosen stellt eine leichte Überschätzung dar, da Picato<sup>®</sup> laut Fach- und Gebrauchsinformation [17,18] nur zur Behandlung von nicht HK/HT aktinischen Keratosen indiziert ist, welche lediglich eine Subgruppe darstellen. Daneben soll Picato<sup>®</sup> laut Fach- und Gebrauchsinformation nicht in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen verwendet werden. Patienten mit aktinischen Keratosen in diesen Bereichen wurden bei der Prävalenzschätzung nicht ausgeschlossen.

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Ingenolmebutat	Erwachsene Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen	1 390 025 – 3 614 064 <sup>a</sup>	Diese Angabe enthält auch Patienten mit hyperkeratotischen und hypertrophen aktinischen Keratosen. Ein Anteil der Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen von 80–90 % ist plausibel.
	Davon: Erwachsene Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen nur im Bereich Kopfhaut / Gesicht	1 063 369 – 2 764 759 <sup>a</sup>	Die Angaben sind nachvollziehbar, es ist von einer leichten Überschätzung auszugehen.
	Erwachsene Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen nur im Bereich Stamm / Extremitäten	116 762 – 303 581 <sup>a</sup>	Die Angaben sind nachvollziehbar, es ist von einer leichten Überschätzung auszugehen.
	Erwachsene Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen sowohl im Bereich Kopfhaut / Gesicht als auch im Bereich Stamm / Extremitäten	209 894 – 545 724 <sup>a</sup>	Die Angaben sind nachvollziehbar, es ist von einer leichten Überschätzung auszugehen.
a: Angabe des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; nicht HK/HT: nicht hyperkeratotisch, nicht hypertroph			

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

Die Jahrestherapiekosten mehrerer Behandlungszyklen eines Bereichs berechnen sich laut pU direkt proportional zu den Behandlungskosten eines Behandlungszyklus. Der pU rechnet bei Patienten mit nicht HK/HT aktinischen Keratosen mit Läsionen nur im Bereich Kopfhaut / Gesicht sowie bei Patienten mit Läsionen nur im Bereich Stamm / Extremitäten mit maximal 2 Behandlungszyklen pro Jahr. Bei Patienten mit Läsionen sowohl im Bereich Kopfhaut / Gesicht als auch im Bereich Stamm / Extremitäten rechnet der pU mit höchstens 2 Behandlungszyklen pro Bereich (insgesamt 4 Behandlungszyklen).

Die Fach- und Gebrauchsinformationen von Picato<sup>®</sup> [17,18] beschreiben zwar, dass keine Daten zu mehr als einem Behandlungszyklus sowie mehr als einem Hautabschnitt zur Verfügung stehen, schließen mehrere Behandlungszyklen sowie die Behandlung mehrerer Hautabschnitte aber auch nicht aus (beispielsweise 5 Hautabschnitte). Bei Solaraze<sup>®</sup> gibt die Fach- und Gebrauchsinformation an, dass eine Höchstdosis von 8 g/Tag nicht überschritten

werden sollte [19]. Somit sind auch die gleichzeitige Behandlung von 8 Hautabschnitten und dementsprechend höhere Kosten denkbar.

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Picato® 150 µg/g Gel	GKV-Zielpopulation. Patienten mit Läsionen nur im Bereich Kopfhaut / Gesicht	243,36 <sup>a</sup>	Der pU rechnet mit maximal 2 Behandlungszyklen pro Jahr. Die Angaben sind nachvollziehbar und plausibel. Unter Annahme von 5 behandelten Hautabschnitten mit jeweils 2 Behandlungszyklen würden sich pro Patient und Jahr Kosten in Höhe von 1216,80 € <sup>b</sup> ergeben.
500 µg/g Gel	GKV-Zielpopulation. Patienten mit Läsionen nur im Bereich Stamm / Extremitäten	278,48 <sup>a</sup>	Der pU rechnet mit maximal 2 Behandlungszyklen pro Jahr. Die Angaben sind nachvollziehbar und plausibel. Unter Annahme von 5 behandelten Hautabschnitten mit jeweils 2 Behandlungszyklen würden sich pro Patient und Jahr Kosten in Höhe von 1392,40 € <sup>b</sup> ergeben.
150 µg/g Gel und 500 µg/g Gel	GKV-Zielpopulation. Patienten mit Läsionen sowohl im Bereich Kopfhaut / Gesicht als auch im Bereich Stamm / Extremitäten	521,84 <sup>a</sup>	Der pU rechnet mit maximal 2 Behandlungszyklen pro Bereich (insgesamt 4 Behandlungszyklen). Die Angaben sind nachvollziehbar und plausibel. Unter Annahme von 5 behandelten Hautabschnitten <sup>c</sup> mit jeweils 2 Behandlungszyklen würden sich pro Patient und Jahr Kosten im Bereich von 1287,04 – 1322,16 € <sup>b</sup> ergeben.

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Solaraze® 3 % Gel	Patienten mit Läsionen nur im Bereich Kopfhaut / Gesicht	202,62 <sup>a</sup>	Der pU rechnet mit maximal 2 Behandlungszyklen. Die Angaben sind nachvollziehbar und plausibel. Unter Annahme von 5 behandelten Hautabschnitten mit jeweils 2 Behandlungszyklen würden sich pro Patient und Jahr Kosten im Bereich von 709,17 – 1013,10 € ergeben.
	Patienten mit Läsionen nur im Bereich Stamm / Extremitäten	202,62 <sup>a</sup>	Der pU rechnet mit maximal 2 Behandlungszyklen. Die Angaben sind nachvollziehbar und plausibel. Unter Annahme von 5 behandelten Hautabschnitten mit jeweils 2 Behandlungszyklen würden sich pro Patient und Jahr Kosten im Bereich von 709,17 – 1013,10 € <sup>b</sup> ergeben.
	Patienten mit Läsionen sowohl im Bereich Kopfhaut / Gesicht als auch im Bereich Stamm / Extremitäten	405,24 <sup>a</sup>	Der pU rechnet mit höchstens 4 Behandlungszyklen. Die Angaben sind nachvollziehbar und plausibel. Unter Annahme von 5 behandelten Hautabschnitten mit jeweils 2 Behandlungszyklen würden sich pro Patient und Jahr Kosten im Bereich von 709,17 – 1013,10 € <sup>b</sup> ergeben.
<p>a: Angabe des pU</p> <p>b: Berechnungen des Instituts. Die Behandlungskosten eines Hautabschnitts im Bereich Kopfhaut / Gesicht mit Picato® 150 µg/g Gel betragen 121,68 €, eines Hautabschnitts im Bereich Stamm / Extremitäten mit Picato® 500 µg/g Gel 139,24 €. Die Behandlungskosten eines Hautabschnitts mit Solaraze® 3 % Gel (90-g-Tube) betragen 101,31 €, mit Solaraze® 3 % Gel (50-g-Tube) 60,30 €</p> <p>c: Der Berechnung wurden 2 Szenarien zugrunde gelegt. (1) 3 behandelte Hautabschnitte im Bereich Kopfhaut / Gesicht und 2 behandelte Hautabschnitte im Bereich Stamm / Extremitäten, (2) 2 behandelte Hautabschnitte im Bereich Kopfhaut / Gesicht und 3 behandelte Hautabschnitte im Bereich Stamm / Extremitäten. Es sind auch andere Verteilungen der behandelten Hautabschnitte denkbar.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p>			

## 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.



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

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

### **Anwendungsbestimmungen**

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

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

**Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile.*

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

*Ingenolmebutat Gel darf nicht*

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

*Ingenolmebutat Gel soll nicht*

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

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

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

*Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.*

*Für den Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) für Picato<sup>®</sup> wurde kein Anhang IV erstellt.*

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

## 6 Literatur

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). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 18.10.2012 [Zugriff: 12.12.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-654/VerfO\\_2012-10-18.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-654/VerfO_2012-10-18.pdf).
3. Lebowitz M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012; 366(11): 1010-1019.
4. Peplin. A multicenter study to evaluate the safety and efficacy of PEP005 topical gel when used to treat actinic keratoses on the head (face or scalp): full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 24.08.2012 [Zugriff: 21.03.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00700063>.
5. Peplin. A multi-center study to evaluate the efficacy and safety of PEP005 (ingenol mebutate) gel, when used to treat actinic keratoses on the head (face or scalp): full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 29.03.2012 [Zugriff: 21.03.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00916006>.
6. Peplin. A multi-center study to evaluate the efficacy and safety of PEP005 (ingenol mebutate) gel, when used to treat actinic keratoses on the head (face or scalp): full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 21.03.2012 [Zugriff: 21.03.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00915551>.
7. Peplin. A multicenter study to evaluate the efficacy and safety of PEP005 (ingenol mebutate) gel when used to treat actinic keratoses (AKs) on the non head locations: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 29.03.2012 [Zugriff: 21.03.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00742391>.
8. Peplin. A multicenter study to evaluate the efficacy and safety of PEP005 (ingenol mebutate) gel when used to treat actinic keratoses (AKs) on the non head locations: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 21.03.2012 [Zugriff: 21.03.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00942604>.
9. Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschien E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2001; 40(11): 709-713.
10. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol* 2002; 146(1): 94-100.
11. Jarvis B, Figgitt DP. Topical 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a review of its use in patients with actinic keratoses. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(3): 203-213.

12. Rivers JK, Wolf J. Assessing clinically meaningful end points for the management of actinic keratosis with diclofenac 3% gel. *Acta Derm Venereol* 2007; 87(2): 188-189.
13. Food and Drug Administration. Solaraze: application number 21-005; medical review(s) [online]. 16.10.2000 [Zugriff: 21.03.2013]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2000/21005\\_Solaraze.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze.cfm).
14. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
15. Peplin. A long term follow up study of patients who have completed the PEP005-016 or PEP005-025 studies: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 06.10.2010 [Zugriff: 21.03.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00953732>.
16. Peplin. A long term follow up study of patients who have complete clearance of their actinic keratosis (AK) lesions at the day 57 visit in the PEP005-028 study: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 19.10.2010 [Zugriff: 21.03.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00989313>.
17. LEO Pharma. Picato 150 Mikrogramm/g Gel: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 21.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. LEO Pharma. Picato 500 Mikrogramm/g Gel: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 30.01.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Almirall. Solaraze 3% Gel: Fachinformation [online]. 01.2012 [Zugriff: 30.01.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, D. C. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. URL: [http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462\\_itc\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf).
21. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).
22. Gupta A, Villanueva E, Paquet M, Brintnell W. Interventions for actinic keratosis: a Cochrane review. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(4 Suppl 1): AB153.
23. Weindl G, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting HC. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17(5): 207-213.
24. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19(3): 308-318.

25. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Solaraze 3 % gel: public assessment report; repeat-use mutual recognition procedure [online]. [Zugriff: 18.03.2013]. URL: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesresources/con103057.pdf>.
26. 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.
27. Guther S. Entwicklung eines Risikomodells für das Auftreten von Hauttumoren anhand des bayerischen Hautkrebs-Screeningprogrammes unter Berücksichtigung der Kosten-Nutzen-Relation [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2011.
28. Hensen P, Müller ML, Haschemi R, Stander 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.
29. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 18.11.2009 [Zugriff: 21.03.2013]. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile).
30. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe [online]. 2012 [Zugriff: 21.03.2013]. URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=31957445&nummer=249&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=87366663](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=31957445&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=87366663).
31. Kornek T. Häufigkeitsverteilung der aktinischen Keratose im Blick. *Der Deutsche Dermatologe* 2012; 60(12): 817.
32. European Medicines Agency. Picato: European public assessment report [online]. 20.09.2012 [Zugriff: 08.02.2013]. URL: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002275/WC500135329.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002275/WC500135329.pdf).

## **Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / 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.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Böhm, Markus	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

### **Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenvertretern 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten 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 angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*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?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus 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 für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus 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 und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus 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?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?