

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ingenolmebutat

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

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

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

Ergebnisse

Studiendesign

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

sichtbaren und diskreten aktinischen Keratosen innerhalb einer 25 cm² großen Behandlungsfläche im Gesicht oder auf der Kopfhaut. Ingenolmebutat ist auch für die topische Behandlung von aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten zugelassen jedoch in einer höheren Dosierung, als für die Behandlung von aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut. Die Wahl der richtigen Dosierung ist dabei inhaltlich relevant, da die Anwendung höherer Dosen Ingenolmebutat beispielsweise zu mehr Nebenwirkungen führen kann. Da in der Studie keine Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten untersucht wurden, können keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ingenolmebutat für diese Patientengruppe getroffen werden.

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Ergebnisse

Mortalität

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

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

Morbidität

Vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17

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

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

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

Plattenepithelkarzinom der Haut.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

SUEs

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

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Reaktion an der Applikationsstelle

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Ingenolmebutat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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