

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Picato® (Ingenolmebutat)

Indikation

Picato® ist zugelassen für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.

Bewertung

Picato® (Ingenolmebutat) war in den Zulassungsstudien einer Behandlung mit einem wirkstofffreien Gel überlegen. Die topische Anwendung über einen kurzen Zeitraum war gut verträglich. Ob Ingenolmebutat im Vergleich zu anderen topischen Behandlungsalternativen zu einem höheren Rückgang und seltenerem Wiederauftreten von Läsionen der aktinischen Keratose führt, ist nicht untersucht. Indirekte Vergleiche weisen auf etwa vergleichbare Wirksamkeit hin. Ob mehrere Behandlungszyklen mit höherem Behandlungserfolg einhergehen, ist bisher ebenfalls unbekannt.

Pharmakologie und klinische Studien

Der **Wirkungsmechanismus** bei aktinischer Keratose ist noch nicht vollständig bekannt. Ingenolmebutat wirkt lokal zytotoxisch und führt zu einer Entzündungsreaktion, die durch Infiltration von T-Zellen, neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und anderen immunkompetenten Zellen charakterisiert ist.

Für die Zulassung wurden **vier doppelblinde, Vehikel-kontrollierte, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien** vorgelegt. **Eingeschlossen** wurden erwachsene Patienten mit vier bis acht typischen, begrenzten, Aktinische-Keratose-Läsionen auf einer zusammenhängenden Fläche von 25 cm². **Ausgeschlossen** wurden Patienten mit atypischen (z. B. hypertrophierten, hyperkeratotischen) Läsionen, spezifischen Hautveränderungen im/nahe des Behandlungsbereichs oder Vorbehandlungen (z. B. systemische Immunsuppressiva).

Primärer Endpunkt war der Anteil Patienten mit nicht mehr sichtbaren Läsionen („complete clearance rate“) am Tag 57. **Sekundärer Endpunkt** war der Anteil Patienten, mit Rückgang der Anzahl sichtbarer Läsionen um mindestens 75 % („partial clearance rate“). **Weitere Endpunkte** beinhalteten den prozentualen Rückgang der Läsionen und die Behandlungszufriedenheit (TSQM¹) am Tag 57.

Die **Studien PEP005-016 und -025** prüften die Wirksamkeit von 0,015 %igem Ingenolmebutat-Gel gegenüber einem Gel ohne Wirkstoff (Vehikel) bei 1 x täglicher Anwendung auf Läsionen an Kopfhaut oder Gesicht über drei Tage. Die **Studien PEP005-014 und -028** prüften die Wirksamkeit von 0,05 %igem Ingenolmebutat-Gel bei 1 x täglicher Anwendung auf Läsionen am Stamm über zwei Tage.

Studien PEP005-016, -025: Anteil Patienten mit vollständiger oder partieller Clearance; ITT-Population

	PEP005-016		PEP005-025	
	0,015 %-Gel	Vehikel	0,015 %-Gel	Vehikel
	n = 135	n = 134	n = 142	n = 136
Anteil vollständige Clearance ² (%)	37,0 (28,9–45,8)	2,2 (0,5–6,4)	47,2 (38,8–55,7)	5,1 (2,1–10,3)
p-Wert ³	< 0,001		< 0,001	
Anteil partielle Clearance ² (%)	60,0 (51,2–68,3)	6,7 (3,1–12,4)	67,6 (59,2–75,2)	8,1 (4,1–14,0)
p-Wert ³	< 0,001		< 0,001	

²Konfidenzintervall in Klammern, ³Cochran-Mantel-Haenzel-Test

¹ Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

Studien PEP005-014, -028: Anteil Patienten mit vollständiger oder partieller Clearance; ITT-Population

	PEP005-014		PEP005-028	
	0,05 %-Gel	Vehikel	0,05 %-Gel	Vehikel
	n = 126	n = 129	n = 100	n = 103
Anteil vollständige Clearance ² (%)	27,8 (20,2–36,5)	4,7 (1,7–9,9)	42,0 (32,2–52,3)	4,9 (1,6–11,0)
p-Wert ³	< 0,001		< 0,001	
Anteil partielle Clearance ² (%)	44,4 (35,6–53,6)	7,0 (3,2–12,8)	55,0 (44,7–65,0)	6,8 (2,8–13,5)
p-Wert ³	< 0,001		< 0,001	

²Konfidenzintervall in Klammern, ³Cochran-Mantel-Haenzel-Test

In allen Zulassungsstudien war das Ingenolmebutat-haltige Gel dem wirkstofffreien Gel hinsichtlich der primären und sekundären **Endpunkte** sowie hinsichtlich der Behandlungszufriedenheit (TSQM; Daten nicht im EPAR) **überlegen**. **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen** umfassten vor allem vorübergehende lokale Hautreaktionen leichter bis mäßiger Ausprägung.

Es wurde **nicht untersucht**, ob Patienten mit vollständiger Clearance auch in der Histologie keine Läsionen mehr aufwiesen. Damit unterliegen die erhobenen Behandlungseffekte einer gewissen Unsicherheit. Zudem zeigten drei Beobachtungsstudien, dass bei Patienten mit vollständiger Clearance die Rate der im Behandlungsbereich nach 12 Monaten neu aufgetretenen Läsionen bei > 50 % lag. Die Wirksamkeit und Sicherheit wiederholter Behandlungen mit Ingenolmebutat ist nicht bekannt. Offen ist auch die Frage der Wirksamkeit im Vergleich mit den verfügbaren topischen Behandlungsalternativen – wie Imiquimod, Diclofenac und 5-Fluorouracil – bzw. mit Photodynamischer- oder Kryotherapie.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10): Pusteln, Erosionen, Bläschen, Schwellung, Exfoliation, Schorf, Erythem oder Schmerz an der Anwendungsstelle.

Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Infektion, Juckreiz oder Reizung an der Anwendungsstelle, Kopfschmerz, Augenlidödem, Periorbitalödem.

Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100): Ausfluss, Parästhesie, Ulkus oder Erwärmung an der Anwendungsstelle, Augenschmerz.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Es wurden keine Studien durchgeführt. Ingenolmebutat wird nicht systemisch absorbiert.

Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder eine der Bestandteile.

Warnhinweise:

- Darf nicht eingenommen werden.
- Darf nicht im Bereich offener Wunden oder geschädigter Haut aufgetragen werden.
- Kontakt mit Augen ist zu vermeiden; soll nicht in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen verwendet werden.
- Mit vorübergehenden, lokalen Hautreaktionen muss gerechnet werden.
- Wegen der Grunderkrankung sollte übermäßiger Kontakt mit Sonnenlicht vermieden werden.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Picato® (Ingenolmebutat)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Hier gibt es keine relevante Anwendung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Anwendung bei Schwangeren	Es gibt keine Daten bei Schwangeren. Sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.
Anwendung bei Stillenden	Wird nicht systemisch absorbiert, daher sind keine Auswirkungen zu erwarten. Körperkontakt des Neugeborenen mit behandelter Fläche sollte während 6 Stunden nach Auftragen vermieden werden.

Dosierung und Kosten

Picato® (Ingenolmebutat)		
Darreichungsform	Dosis ^{1,2}	Kosten pro Behandlungszyklus [€] ³
Gel, per cutan	1 x 70 µg/d an 3 aufeinanderfolgenden Tagen	139,75
	oder 1 x 235 µg/d an 2 aufeinanderfolgenden Tagen	159,85

Stand Lauertaxe: 01.04.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²für eine Behandlungsfläche von 25 cm²; ³Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat).

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Picato®](#) erschienen am 29.11.2012.