Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ingenolmebutat Gel (Picato®)

LEO Pharma GmbH

Modul 4 A

Aktinische Keratosen

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 11.01.2013

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **14**
Abkürzungsverzeichnis **15**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.2 Methodik 27
4.2.1 Fragestellung 27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 30
4.2.3 Informationsbeschaffung 36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 46
4.2.5.3 Meta-Analysen 53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 71
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 74
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 90
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 93
4.3.1.3.1.1 Vollständige Abheilungsrate – RCT 94
4.3.1.3.1.2 Partielle Abheilungsrate – RCT 105
4.3.1.3.1.3 Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen – RCT 114
4.3.1.3.1.4 Abheilungsdauer – RCT 123
4.3.1.3.1.5 Anwendungsdauer – RCT 127

4.3.1.3.1.6 Patientenzufriedenheit-TSQM – RCT 129
4.3.1.3.1.7 Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey – RCT 139
4.3.1.3.1.8 UEs – RCT 155
4.3.1.3.1.9 Lokale Hautreaktionen – RCT 160
4.3.1.3.1.10 Lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung) – RCT 171
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 177
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 185
4.3.2 Weitere Unterlagen 193
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 193
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 193
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 193
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 193
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 196
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten 196
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 199
4.3.2.1.2.1 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 219
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 221
4.3.2.1.3.1.1 Vollständige Abheilungsrate – indirekte Vergleiche aus RCT 222
4.3.2.1.3.1.2 Abheilungsdauer – Vergleiche aus RCT 237
4.3.2.1.3.1.3 Anwendungsdauer – Vergleiche aus RCT 245
4.3.2.1.3.1.4 Partielle Abheilungsrate – indirekte Vergleiche aus RCT 249
4.3.2.1.3.1.5 Prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK Läsionen – indirekte Vergleiche aus RCT 264
4.3.2.1.3.1.6 Patientenzufriedenheit-TSQM – indirekte Vergleiche aus RCT 272
4.3.2.1.3.1.7 Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey – indirekte Vergleiche aus RCT 273
4.3.2.1.3.1.8 UEs – indirekte Vergleiche aus RCT 274
4.3.2.1.3.1.9 Lokale Hautreaktionen – indirekte Vergleiche aus RCT 299
4.3.2.1.3.1.10 Lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung) – indirekte Vergleiche aus RCT 300
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 300
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 301
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 301
4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 302
4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 304
4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 311
4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 312
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 313
4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 314
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 321
4.3.2.2.3.1 Rezidivrate – nicht randomisierte vergleichende Studien 321

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 331
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 333
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 333
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 333
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 333
4.3.2.3.3.1 < Endpunkt xxx > – weitere Untersuchungen ... 333
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 334
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 334
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 335
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 335
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 336
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 344
4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ... 347
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 348
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 348
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 349
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 350
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 351
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 353
4.7 Referenzliste ... 354
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 362
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 367
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund ... 370
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien ... 375
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien ... 376
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 377
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 459

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht über die Einschlusskriterien 32
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ausschlusskriterien 35
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunkts vollständige Abheilungsrate 95
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständige Abheilungsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-14: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Gesicht und Kopfhaut) 97
Tabelle 4-15: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Stamm und Extremitäten) 98
Tabelle 4-16: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Gesicht und Kopfhaut) 102
Tabelle 4-17: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Stamm und Extremitäten) 103
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts partielle Abheilungsrate 105
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für partielle Abheilungsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-20: Ergebnisse für partielle Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Gesicht und Kopfhaut) 107
Tabelle 4-21: Ergebnisse für partielle Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Stamm und Extremitäten) 108

Tabelle 4-22: Ergebnisse für partielle Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Gesicht und Kopfhaut) ... 111

Tabelle 4-23: Ergebnisse für partielle Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Stamm und Extremitäten) ... 112

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen ... 114

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115

Tabelle 4-26: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Gesicht und Kopfhaut) ... 117

Tabelle 4-27: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Stamm und Extremitäten) ... 118

Tabelle 4-28: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analysen für Studien an Gesicht und Kopfhaut) ... 120

Tabelle 4-29: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analysen für Studien an Stamm und Extremitäten) ... 121

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Abheilungsdauer ... 124

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abheilungsdauer in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Abheilungsdauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 126

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Anwendungsdauer ... 127

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anwendungsdauer in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128

Tabelle 4-35: Anwendungsdauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 129

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Patientenzufriedenheit-TSQM ... 130

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patientenzufriedenheit-TSQM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 131

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Patientenzufriedenheit-TSQM an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 132

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Patientenzufriedenheit-TSQM an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Gesicht und Kopfhaut) ... 135

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Patientenzufriedenheit-TSQM an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analysen für Studien an Gesicht und Kopfhaut) ... 136

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Patientenzufriedenheit-TSQM an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Stamm und Extremitäten) ... 137

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey 139

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien für Gesicht und Kopfhaut) 142

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien für Gesicht und Kopfhaut) 148

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analysen für Studien an Gesicht und Kopfhaut) 149

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Stamm und Extremitäten) 152

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts UEs 155

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157

Tabelle 4-50: Ergebnisse für UEs aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts lokale Hautreaktionen 161

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für lokale Hautreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Tabelle 4-53: Ergebnisse für lokale Hautreaktionen (LSRs) (Mean Composite Score) an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Gesicht und Kopfhaut) 164

Tabelle 4-54: Ergebnisse für lokale Hautreaktionen (LSRs) (Mean Composite Score) an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Stamm und Extremitäten) 165

Tabelle 4-55: Ergebnisse für lokale Hautreaktionen (LSRs) (Mean Composite Score) an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analysen für Studien an Gesicht und Kopfhaut) 168

Tabelle 4-56: Ergebnisse für lokale Hautreaktionen (LSRs) (Mean Composite Score) an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analysen für Studien an Stamm und Extremitäten) 169

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung) 171

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172

Tabelle 4-59: Ergebnisse für lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung) an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-60: Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für vollständige Abheilungsrate an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Tabelle 4-61: Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für vollständige Abheilungsrate an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-62: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 196

Tabelle 4-63: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen 199

Tabelle 4-64: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche 200

Tabelle 4-65: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche 207

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche 209

Tabelle 4-67: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 219

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 221

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 222

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts vollständige Abheilungsrate 223

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständige Abheilungsrate in RCT für indirekte Vergleiche 225

Tabelle 4-72: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT für indirekte Vergleiche (Studien an Gesicht und Kopfhaut) 227

Tabelle 4-73: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT für indirekte Vergleiche (Studien an Stamm und Extremitäten) 228

Tabelle 4-74: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT für indirekte Vergleiche (Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) 229

Tabelle 4-75: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel aus Studien an Gesicht und Kopfhaut – vollständige Abheilungsrate 230

Tabelle 4-76: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (AK auf Gesicht, Kopf oder Nacken) – vollständige Abheilungsrate 231

Tabelle 4-77: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel – vollständige Abheilungsrate 231

Tabelle 4-78: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate bei AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut 232

Tabelle 4-79: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel aus Studien an Stamm und Extremitäten – vollständige Abheilungsrate 233

Tabelle 4-80: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (Läsionen an Hand und Armen) – vollständige Abheilungsrate 233

Tabelle 4-81: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel – vollständige Abheilungsrate 234

Tabelle 4-82: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten 234

Tabelle 4-83: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-014 vs. Studie CT1101-03) 235

Tabelle 4-84: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-014 vs. Studie CT1101-07) 236

Tabelle 4-85: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-028 vs. Studie CT1101-03) 236

Tabelle 4-86: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-028 vs. Studie CT1101-07) 237

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den Vergleich herangezogen wurden 238

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts Abheilungsdauer 240

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abheilungsdauer in RCT für indirekte Vergleiche 241

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Abheilungsdauer ab Therapiebeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AK an Gesicht und Kopfhaut) 242

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Abheilungsdauer ab Therapiebeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AK an Arm und Hand) 244

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den Vergleich herangezogen wurden 245

Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts Anwendungsdauer 246

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anwendungsdauer in RCT für Vergleiche 247

Tabelle 4-95: Anwendungsdauer aus RCT für Vergleiche 247

Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 249

Tabelle 4-97: Operationalisierung des Endpunkts partielle Abheilungsrate 249

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für partielle Abheilungsrate in RCT für indirekte Vergleiche 251

Tabelle 4-99: Ergebnisse für partielle Abheilungsrate aus RCT für indirekte Vergleiche 252

Tabelle 4-100: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel; Gesicht und Kopfhaut – partielle Abheilungsrate 254

Tabelle 4-101: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); Gesicht und Kopfhaut – partielle Abheilungsrate 254

Tabelle 4-102: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel – partielle Abheilungsrate 255

Tabelle 4-103: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate bei AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut 255

Tabelle 4-104: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel; Stamm und Extremitäten – partielle Abheilungsrate 256

Tabelle 4-105: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); Stamm und Extremitäten – partielle Abheilungsrate 257

Tabelle 4-106: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel – partielle Abheilungsrate 257

Tabelle 4-107: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten 258

Tabelle 4-108: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-014 vs. Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)) 258

Tabelle 4-109: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-028 vs. Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)) 259

Tabelle 4-110: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – partielle Abheilungsrate 260

Tabelle 4-111: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); alle Läsionen und Lokalisationen – partielle Abheilungsrate 261

Tabelle 4-112: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – partielle Abheilungsrate 261

Tabelle 4-113: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate für alle Läsionen und Lokalisationen 262

Tabelle 4-114: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – partielle Abheilungsrate für Studien PEP005-015/016/025/028 263

Tabelle 4-115: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate für alle Läsionen und Lokalisationen (Studie PEP005-015/016/025/028 vs. Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)) 263

Tabelle 4-116: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate für alle Läsionen und Lokalisationen (Studie PEP005-014 vs. Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)) 264

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 264

Tabelle 4-118: Operationalisierung des Endpunkts prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK Läsionen 265

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK Läsionen in RCT für indirekte Vergleiche 266

Tabelle 4-120: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Gesicht und Kopfhaut) 268

Tabelle 4-121: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Stamm und Extremitäten) 269

Tabelle 4-122: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien für Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten) 270

Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 272

Tabelle 4-124: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 273

Tabelle 4-125: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 274

Tabelle 4-126: Operationalisierung des Endpunkts UEs 274

Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UEs in RCT für indirekte Vergleiche 277

Tabelle 4-128: Ergebnisse für UEs aus RCT für indirekte Vergleiche 278

Tabelle 4-129: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel; Gesicht und Kopfhaut – Gesamtrate der SUEs 282

Tabelle 4-130: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); Gesicht und Kopfhaut – Gesamtrate der SUEs 282

Tabelle 4-131: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel; Gesicht und Kopfhaut – Gesamtrate der SUEs 283

Tabelle 4-132: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt Rate der SUEs bei AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut 283

Tabelle 4-133: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel; Stamm und Extremitäten – Gesamtrate der SUEs 284

Tabelle 4-134: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); Stamm und Extremitäten – Gesamtrate der SUEs 285

Tabelle 4-135: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel, Stamm und Extremitäten – Gesamtrate der SUEs 285

Tabelle 4-136: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt Rate der SUEs bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten 286

Tabelle 4-137: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – Gesamtrate der SUEs 287

Tabelle 4-138: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); alle Läsionen und Lokalisationen – Gesamtrate der SUEs 288

Tabelle 4-139: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – Gesamtrate der SUEs 288

Tabelle 4-140: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt Rate der SUEs Gesamt für alle Läsionen und Lokalisationen 289

Tabelle 4-141: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel; Gesicht und Kopfhaut – Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs 290

Tabelle 4-142: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); Gesicht und Kopfhaut – Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs 291

Tabelle 4-143: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel vs. Vehikelgel; Gesicht und Kopfhaut – Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs 291

Tabelle 4-144: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs bei AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut 292

Tabelle 4-145: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel; Stamm und Extremitäten – Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs 293

Tabelle 4-146: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); Stamm und Extremitäten – Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs..... 294

Tabelle 4-147: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel; Stamm und Extremitäten – Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs 294

Tabelle 4-148: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten 295

Tabelle 4-149: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs 297

Tabelle 4-150: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); alle Läsionen und Lokalisationen – Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs 297

Tabelle 4-151: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs 298

Tabelle 4-152: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs, Gesamt für alle Läsionen und Lokalisationen 298

Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 299

Tabelle 4-154: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 300

Tabelle 4-155: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 302

Tabelle 4-156: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 304

Tabelle 4-157: Einschlusskriterien für die bibiographische Literatursuche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 308

Tabelle 4-158: Ausschlusskriterien für die bibiographische Literatursuche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 309

Tabelle 4-159: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 311

Tabelle 4-160: Studienpool – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 312

Tabelle 4-161: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 314

Tabelle 4-162: Charakterisierung der Interventionen – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 316

Tabelle 4-163: Charakterisierung der Studienpopulationen – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 317

Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 320

Tabelle 4-165: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Nicht-RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 321

Tabelle 4-166: Operationalisierung des Endpunkts Rezidivrate ... 321

Tabelle 4-167: Verzerrungsaspekte für Rezidivrate – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 322

Tabelle 4-168: Angaben zur Studie PEP005-030 gemäß TREND-Statement ... 323

Tabelle 4-169: Ergebnisse für Rezidivrate aus Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Gesicht und Kopfhaut) ... 326

Tabelle 4-170: Angaben zur Studie PEP005-032 gemäß TREND-Statement ... 327

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Rezidivrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Stamm und Extremitäten) ... 330

Tabelle 4-172: Rezidivrate zum Zeitpunkt 12 Monate aus nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Subgruppen ... 331

Tabelle 4-173: Operationalisierung von < Endpunkt xxx > ... 334

Tabelle 4-174: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 344

Tabelle 4-175: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ... 348

Tabelle 4-176 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel ... 375

Tabelle 4-177 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel 376
Tabelle 4-178 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEP005-015 377
Tabelle 4-179 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEP005-016 388
Tabelle 4-180 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEP005-025 399
Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEP005-014 409
Tabelle 4-182 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEP005-028 421
Tabelle 4-183 (Anhang) : Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen 431
Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CT1101-03 432
Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CT1101-04 441
Tabelle 4-186 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CT1101-07 451
Tabelle 4-187 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-015 459
Tabelle 4-188 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-016 493
Tabelle 4-189 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-025 526
Tabelle 4-190 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-030 560
Tabelle 4-191 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-014 570
Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-028 604
Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-032 637
Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CT1101-03 647
Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CT1101-04 673
Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CT1101-07 695

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Generelle Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs durch Verkettung von drei verschiedenen direkten Vergleichen 61

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Abbildung 4-3: Zeitlicher Verlauf des durchschnittlichen LSR Composite Score in der Safety Population der Studien PEP005-014, PEP005-016, PEP005-025 und PEP005-028 (Lebwohl 2012). 166

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 195

Abbildung 4-5: Generelle Netzwerkstruktur des Vehikel-adjustierten indirekten Vergleichs..... 223

Abbildung 4-6: Netzwerkstruktur des Vergleichs der Abheilungsdauer von Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)..... 239

Abbildung 4-7: Netzwerkstruktur des Vergleichs der Behandlungsdauer von Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)..... 246

Abbildung 4-8 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht-randomisierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... 310

Abbildung 4-9: Flow-Chart zur Studie PEP005-030 325

Abbildung 4-10: Flow-Chart zur Studie PEP005-032 329

Abbildung 4-11: Flow-Chart für Studie PEP005-015..... 387

Abbildung 4-12: Flow-Chart für Studie PEP005-016..... 398

Abbildung 4-13: Flow-Chart für Studie PEP005-025..... 408

Abbildung 4-14: Flow-Chart für Studie PEP005-014..... 420

Abbildung 4-15: Flow-Chart zur Studie PEP005-028 430

Abbildung 4-16: Flow-Chart zur Studie CT-101-03..... 440

Abbildung 4-17: Flow-Chart zur Studie CT-1101-04..... 450

Abbildung 4-18: Flow-Chart zur Studie CT-1101-07 *Zahlen abweichend vom Studienbericht nach Angaben von der FDA 458

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AK	Aktinische Keratosen
CLNS	Anzahl der Zielläsionen + Anzahl neu aufgetretener Läsionen (engl. Cumulative Lesion Number Score)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HMA	Head of Medicines Agency
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	Indirect Treatment Comparison
ITT	Intention To Treat
IVR/IWR	Interaktives web-basiertes Spracherkennungsprogramm (engl. Interactive Voice Response /Interactive Web Response)
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LSR	Lokale Hautreaktionen (engl. Local Skin Response)
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MRI	Mutual Regognition Index
nicht-HK/HT	Nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe
PP	Nach Protokoll (engl. per protocol)
PUT	Provocative Use Test
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SCC	Spinozelluläres Karzinom (engl. Squamous cell carcinoma)
SD	Standardabweichung (engl. Standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TLNS	Anzahl der Zielläsionen bei Baseline (engl. Target Lesion Number

Abkürzung	**Bedeutung**
	Score)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel dieses Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ingenolmebutat Gel (Picato®) im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäue Gel (3 %) (Solaraze®) im Hinblick auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Ingenolmebutat ist ein neuer Wirkstoff, welcher für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen (nicht-HK/HT AK) bei Erwachsenen indiziert ist. Ingenolmebutat Gel ist in zwei unterschiedlichen Dosierungen für zwei verschiedene Lokalisationen zugelassen: Ingenolmebutat Gel 150 µg/g zur Anwendung im Gesicht und auf der Kopfhaut und Ingenolmebutat Gel 500 µg/g zur Anwendung an Stamm und Extremitäten (LEO Pharma 2012b; LEO Pharma 2012c).

Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte berichtet und gegenübergestellt. Als patientenrelevant wurden folgende Endpunkte betrachtet:

<u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>

- Vollständige Abheilungsrate (*complete clearance*)
- Partielle Abheilungsrate (*partial clearance*)
- Prozentuale Veränderung der Anzahl der Läsionen (*percent change in lesion count*)
- Rezidivrate, definiert als die Anzahl Patienten, bei denen nach einer vollständigen Abheilung der behandelten nicht-HK/HT AK Läsionen ein Wiederauftreten von AK Läsionen zu beobachten war

<u>Verringerung von Nebenwirkungen</u>

- Unerwünschte Ereignisse (UEs), definiert als die Gesamtrate der UEs, die Rate therapiebedingter UEs (*treatment related adverse events*), die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs), sowie die Rate der Therapieabbrüche aufgrund UEs
- Lokale Hautreaktionen (LSRs, *local skin responses*)
- Lokale Nebenwirkungen der Haut: Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung

<u>Verbesserung der Lebensqualität</u>

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst durch den Skindex-16 Dermatological Survey

Patientenzufriedenheit

- Patientenzufriedenheit, erfasst durch den TSQM (*treatment satisfaction questionnaire for medication*)

Die beiden folgenden Zielgrößen wurden nicht explizit in den Studien als Endpunkte erhoben, lassen sich aber aus den Studienberichten ableiten. Sie werden daher in Analogie zu den den oben genannten Endpunkten im Dossier dargestellt:

Verkürzung der Krankheitsdauer

- Abheilungsdauer

Interventionsbezogener Aufwand

- Anwendungsdauer

Entsprechend der unterschiedlichen Dosierungen wurden die Ergebnisse separat nach den jeweils behandelten Körperregionen Gesicht und Kopfhaut (Ingenolmebutat Gel 150 µg/g, im Folgenden gemäß den Angaben aus den Studienberichten in der Konzentration 0,015 % angegeben) bzw. Stamm und Extremitäten (Ingenolmebutat Gel 500 µg/g, angegeben in der Konzentration 0,05 %) dargestellt.

Datenquellen

Als Datenquellen für die Darstellung des Zusatznutzens wurden randomisierte, doppelblinde Vehikel-kontrollierte klinische Studien bzw. darauf basierende gepoolte Analysen oder Meta-Analysen für die einzelnen Therapien Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäue Gel (3 %) verwendet. Es liegen keine Studien vor, die Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäue Gel (3 %) direkt vergleichen. Daher wurde auf Grundlage der vorliegenden RCTs ein indirekter Vergleich durchgeführt. Zusätzlich wurden nicht-randomisierte Langzeitfolgestudien, die sich an die RCTs anschlossen, verwendet.

Die Durchführung von doppelt verblindeten Vergleichsstudien mit geringem Verzerrungspotential mit derzeit auf dem Markt befindlichen Therapieoptionen ist schwierig, da sich sowohl die Therapieregime als auch die unterschiedlichen Zeitpunkte der Evaluierung der Wirksamkeit zwischen den Therapien unterscheiden. Möglich wäre der direkte Vergleich nur durch open label Studien, die zu einem hohen Verzerrungspotential führen können. Bezüglich dieses Punktes hat LEO Pharma einen Scientific Advice der EMA angefordert. (European Medicines Agency 2010). In diesem wird die methodische Schwierigkeit eines direkten Vergleichs bestätigt. Die Durchführung von Vehikel-kontrollierten Studien wird als akzeptabel anerkannt, sofern sie zukünftig durch eine unverblindete Vergleichsstudie mit einer etablierten Vergleichstherapie unterstützt werden. Eine solche Studie im Vergleich zu Imiquimod 5 % wurde von LEO Pharma initiiert (LP0041-63) (LEO Pharma 2012a). Vor diesem Hintergrund sieht LEO Pharma einen indirekten Vergleich auf der Basis von doppelt verblindeten RCTs als sehr relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat Gel an.

Die zugrunde gelegten Studien wurden durch eine Suche in den öffentlich verfügbaren Studienregistern clinicaltrials.gov, apps.who.int/trialsearch sowie clinicaltrialsregister.eu identifiziert. Es wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Zudem wurden die Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) durchsucht. Da in Europa für Solaraze® keine zentrale Zulassung stattgefunden hat, wurde im Head of Medicines Agency Mutual Regognition Index (HMA MRI) *Product Index* recherchiert, in welchem Land die dezentrale Erstzulassung stattfand. Daraufhin wurde die Internetseite der britischen Zulassungsbehörde: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) nach öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten durchsucht. Darüber hinaus wurde eine Suche auf der Homepage des pharmazeutischen Unternehmers der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach weiteren relevanten Dokumenten durchgeführt.

Vollständigkeitshalber wurde für die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls eine standardisierte systematische Literaturrecherche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) durchgeführt. Parallel wurden relevante systematische Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews) gesichtet. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 15.10.2012.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Untersuchung wurden randomisierte kontrollierte Studien (*randomized controlled trial*, RCT) oder darauf basierende Meta-Analysen/Reviews zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) eingeschlossen. Zur Bewertung der Rezidivrate wurden auch nicht-randomisierte Langzeitfolgestudien mit einbezogen, da es hier keine randomisierten kontrollierten Studien im Indikationsgebiet der AK gibt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Beleg des Zusatznutzens sind im Folgenden dargestellt:

Einschlusskriterien		**Details**
E1	Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)
E2	Indikation	Aktinische Keratosen
E3	Intervention	Ingenolmebutat Gel (0,015 %) zur Behandlung im Gesicht und auf der Kopfhaut, einmal täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart; Ingenolmebutat Gel (0,05 %) zur Behandlung von Stamm und Extremitäten, einmal täglich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart
E4	Komparator	Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) zur Anwendung im Gesicht und auf der Kopfhaut sowie an Stamm und Extremitäten in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart von 0,5 g zweimal täglich pro 25 cm^2 Behandlungsfläche oder Brückenkomparator, der einen indirekten Vergleich mit Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) ermöglicht, z.B. Studien mit Placebo oder wirkstofffreiem Vehikelgel
E5	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: - Vollständige Abheilungsrate (complete clearance) - Partielle Abheilungsrate (partial clearance) - Prozentuale Veränderung der Anzahl der Läsionen (percent change in lesion count) - Abheilungsdauer - Anwendungsdauer - Rezidivrate - Unerwünschte Ereignisse (UEs), definiert als die Gesamtrate der UEs, die Rate therapiebedingter UEs, die Gesamtrate SUEs sowie die Rate der Therapieabbrüche aufgrund UEs - Lokale Hautreaktionen (LSRs) - Verringerung des Ausmaßes von lokalen Nebenwirkungen der Haut: Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung - Patientenzufriedenheit, erfasst durch den TSQM - Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst durch den Skindex-16 Dermatological Survey
E6	Studientypen	Abgeschlossene, doppelblinde Vehikel-kontrollierte RCTs oder darauf basierende Meta-Analysen/Reviews sowie daraus resultierende nicht-randomisiert-kontrollierte Follow-up Beobachtungsstudien
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
E8	Publikation	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statement genügt
E9	Sprache	Deutsch, Englisch

Ausschlusskriterien

A1 Genetische, tierexperimentelle oder *in vitro* Studien

A2 Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen

A3 Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statement genügt
Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.

A4 Die Ergebnisse von Meta-Analysen/Reviews/Follow-up Studien basieren nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCTs.

A5 Die Studienergebnisse beziehen sich ausschließlich auf andere Anwendungsgebiete als AK.

A6 Die Dosierung und Anwendungsart der Intervention entspricht nicht der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung und Anwendungsart.

A7 Die Anwendungsdauer von Intervention oder Komparator entspricht nicht der zugelassenen Anwendungsdauer gemäß der Fachinformation.

A8 Anwendung eines zusätzlichen Pflegemittels, z.B. Sonnencreme, Salbe oder ähnliches

A9 Die Anzahl der untersuchten Patienten unterschreitet eine statistisch aussagekräftige Stichprobengröße.

A10 Die Studienergebnisse beschreiben ausschließlich qualitative Ergebnisse.

A11 Studien zu nicht vergleichbaren Subgruppenpopulationen

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Nach Definition der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene anhand der zur Verfügung stehenden Informationen. Alle für die Nutzenbewertung relevanten, mit validierten Messinstrumenten erhobenen Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit überprüft. Auf Studienebene wurden hier unter anderem die Aspekte Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten sowie des Behandlers sowie Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung berücksichtigt. Auf Endpunktebene wurden Aspekte wie Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention-to-treat (ITT) Prinzips und wiederum Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung in die Beurteilung einbezogen. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial ist eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern würden. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial Endpunkt-übergreifend anhand der unter A (siehe Anhang 4-G) aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ bewertet.

Die Ergebnissynthese der im Rahmen der Informationsbeschaffung erhobenen Daten erfolgte durch Extraktion von Studien- und Patientencharakteristika entsprechend dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement für RCTs und dem Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement für nicht randomisierte kontrollierte Studien. Hierzu wurden die Studien anhand von Designcharakteristika beschrieben und die Ergebnisse der Einzelstudien einander gegenübergestellt und zusammenfassend bewertet. Hierfür wurden die Studienpopulationen der Einzelstudien sowohl hinsichtlich ihrer demographischen Zusammensetzung und ihrer Krankheitsschwere separat als auch hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte charakterisiert und gegenübergestellt. Berücksichtigt wurden vollständige und partielle Abheilungsrate, sowie prozentuale Veränderung der Anzahl der AK Läsionen, Abheilungsdauer, Anwendungsdauer, Rezidivrate, unerwünschte Ereignisse und lokale Hautreaktionen sowie Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung, Patientenzufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Entsprechend der beiden zugelassenen Dosierungen von Ingenolmebutat Gel wurden alle Ergebnisse zu Ingenolmebutat Gel getrennt für Gesicht und Kopfhaut bzw. Stamm und Extremitäten dargestellt.

Es wurden in den einzelnen Sensitivitätsanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt der Ingenolmebutat Gel (Picato®) Studien durchgeführt, um den Einfluss der „last observation carried forward“ (LOCF) Methode auf die Analyse der vollständigen Abheilungsrate zu ermitteln. Bei einer Studie wurde zudem ein multiples Imputationsverfahren für fehlende Werte des primären und sekundären Wirksamkeitsparameters vorgelegt.

Um eine mögliche Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen, wurden Subgruppenanalysen anhand folgender in klinischen Studienprotokollen ausschließlich für den primären Endpunkt a priori festgelegter Faktoren durchgeführt:

- Geographische Region
- Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht
- Fitzpatrick Hauttyp
- Anzahl der Läsionen bei Baseline

Für die Zusammenfassung der Studienergebnisse zu Ingenolmebutat Gel wurden soweit vorhanden gepoolte Analysen vorgelegt oder Meta-Analysen berechnet.

Indirekte Vergleiche

Studien, die Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) direkt vergleichen, existieren nicht. Beim Vergleich von topischen Therapien in der Dermatologie ist zu beachten, dass – wie in der Empfehlung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA für Psoriasis dokumentiert (European Medicines Agency 2004) – als Vergleichsarm ein topisches Placebo eingesetzt wird, im Normalfall das Vehikel der zu betrachtenden Medikation.

Die Vehikel der topischen Präparate können sich sowohl in ihrer chemischen Zusammensetzung unterscheiden als auch eine eigene Wirksamkeit besitzen (European Medicines Agency 1995). Ein herkömmlich adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher konnte daher nicht angewendet werden (Bucher 1997). Um den Vorgaben des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) und des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gerecht zu werden, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, der die Verkettung direkter Vergleiche ohne gemeinsamen Komparator ermöglicht (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011a; Gemeinsamer Bundesausschuss 2012c). In diesem Dossier wurde entsprechend die Kette der direkten Vergleiche Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel, Vehikelgel vs. Hyaluronsäure Gel und Hyaluronsäure Gel vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) gebildet, um einen adjustierten indirekten Vergleich von Ingenolmebutat Gel mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zu ermöglichen. Die angewendete Methode für den notwendigen Vergleich von Ingenolmebutat Gel-Vehikel und Hyaluronsäure Gel war, die entsprechenden Studien von beiden Armen zu poolen und die gepoolten Werte zu vergleichen.

Um mögliche Verzerrungen abzuschätzen, wurden umfangreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Eine Prüfung auf Konsistenz der Ergebnisse im Netzwerk wurde nicht durchgeführt, da keine direkten Vergleiche zwischen Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vorlagen, die für eine Konsistenzprüfung herangezogen werden könnten. Die eingeschlossenen RCTs wurden im Hinblick auf wichtige Eigenschaften wie Ein- und Ausschlusskriterien charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen systematischen Unterschieden untersucht, die die Ergebnisse des indirekten Vergleichs verzerren könnten.

Quantifizierung des Zusatznutzens

Zur objektivierbaren Quantifizierung des Zusatznutzens wurde - soweit für die jeweiligen Endpunkte bereits festgelegt - der in der zuvor veröffentlichten Nutzenbewertung von Ticagrelor gemäß § 35a SGB V veröffentliche Algorithmus verwendet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011b).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse der Analyse zeigen sowohl den medizinischen Nutzen für Ingenolmebutat Gel als auch einen medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3%). Auf Ebene der einzelnen Endpunkte ergibt sich Folgendes:

Für die Endpunkte vollständige Abheilungsrate und partielle Abheilungsrate konnte anhand des indirekten Vergleichs kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionen Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3%) nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit ist daher gemessen an diesen beiden Endpunkten als vergleichbar einzustufen. Dies gilt sowohl für die Lokalisation Gesicht/Kopfhaut als auch für die Lokalisation Stamm/Extremitäten.

Für den Endpunkt Abheilungsdauer im Hinblick auf die Verkürzung der Krankheitsdauer ab Therapiebeginn ergibt sich im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3%) für alle Ingenolmebutat Gel Gruppen ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Ingenolmebutat Gel zeichnet sich gegenüber allen anderen topischen AK Therapien durch eine sehr kurze Anwendungsdauer aus (je nach Lokalisation 2 oder 3 Tage). Für den Endpunkt Anwendungsdauer als Messgröße für den interventionsbezogenen Aufwand ergibt sich im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3%) für alle Gruppen ein erheblicher patientenrelevanter Zusatznutzen.

Der patientenrelevante Zusatznutzen für die Anwendung von Ingenolmebutat Gel im Praxisalltag im Bezug auf eine bessere Adhärenz und der daraus resultierenden besseren Abheilungsrate ist zurzeit nicht quantifizierbar, wird aber als mindestens gering bis beträchtlich eingeschätzt. Dies ist hier besonders relevant, da AK vermehrt in der älteren Bevölkerung auftreten, in welcher Adhärenz mit der Therapie oft ein großes Problem darstellt (Laufs 2011; World Health Organisation 2003).

Für den Endpunkt Rezidivrate kann analog zur Lebensqualität (s.u.) aufgrund von fehlenden vergleichbaren Daten zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) kein Zusatznutzen festgestellt werden. Es zeigt sich jedoch ein zusätzlicher, patientenrelevanter Nutzen für Ingenolmebutat Gel im Vergleich zum Vehikelgel.

Für den Endpunkt Gesamtrate der UEs kann ein Zusatznutzen anhand eines indirekten Vergleichs aufgrund unterschiedlich aggregierter Studiendaten nicht ermittelt werden. In der Darstellung der Studienergebnisse für Ingenolmebutat Gel werden die UEs und die LSRs getrennt voneinander aufgeführt, für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurden sie dagegen zusammengefasst.

Bei den Therapieabbruchraten aufgrund von therapiebedingten UEs zeigt sich im indirekten Vergleich in den Gruppen der Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut bzw. Stamm und Extremitäten ein Effekt zugunsten von Ingenolmebutat Gel versus Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), der aufgrund der relativ geringen Ereignisraten die Signifikanz knapp verfehlt. Der Effekt ist jedoch so ausgeprägt, dass er als beträchtlich eingestuft werden kann. In der Gesamtbewertung aller Lokalisationen zusammen wird der Unterschied aufgrund der höheren Stichprobengröße statistisch signifikant und untermauert damit die Ergebnisse in den getrennten Gruppen der Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut bzw. Stamm und Extremitäten. Somit ergibt sich für den Endpunkt Therapieabbrüche nach dem indirekten Vergleich für alle ausgewerteten Gruppen ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Im Hinblick auf den Endpunkt SUEs wird im indirekten Vergleich aufgrund der sehr geringen Fallzahlen die statistische Signifikanz zwar nicht erreicht, aber es besteht ein 3-fach geringeres Risiko für Ingenolmebutat Gel im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %). Für den Endpunkt SUEs ergibt sich nach dem indirekten Vergleich für Patienten mit AK an Gesicht und Kopfhaut sowie für Patienten mit AK an Stamm und Extremitäten und in der Gesamtauswertung für beide Lokalisationen ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Für den Endpunkt LSRs kann ein Zusatznutzen anhand eines indirekten Vergleichs nicht ermittelt werden. Im Vergleich zwischen Ingenolmebutat Gel und Vehikelgel ließen sich keine relevanten Unterschiede und somit kein Nutzen und kein Schaden feststellen.

Für den Endpunkt Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung konnte ebenfalls kein indirekter Vergleich zwischen Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) durchgeführt werden. Im Vergleich zwischen Ingenolmebutat Gel und Vehikelgel ließen sich keine relevanten Unterschiede und somit kein Nutzen und kein Schaden feststellen.

Für den Endpunkt Lebensqualität kann aufgrund von fehlenden Daten für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit nicht-HK/HT AK an Gesicht und Kopfhaut sowie von Patienten mit nicht-HK/HT AK an Stamm und Extremitäten weist auf einen patientenrelevanten Nutzen von Ingenolmebutat Gel im Vergleich zum Vehikelgel hin. Die kürzere Abheilungsdauer und die entscheidend kürzere Anwendungsdauer lassen darauf schließen, dass die Lebensqualität der Patienten in diesen Punkten zugunsten von Ingenolmebutat Gel im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) maßgeblich höher ausfallen wird.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Patientenzufriedenheit können ebenfalls aufgrund von fehlenden Daten für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) nicht verglichen und somit kein Zusatznutzen festgestellt werden. Für Ingenolmebutat Gel ergibt sich für Patienten mit nicht-HK/HT AK an Gesicht und Kopfhaut sowie zu Patienten mit nicht-HK/HT AK an Stamm und Extremitäten ein zusätzlicher patientenrelevanter Nutzen von Ingenolmebutat Gel im Vergleich zum Vehikelgel.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aus den Ergebnissen dieser Nutzenbewertung ergibt sich mit einer hohen Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs (niedriger als Evidenzstufe Ib) ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ingenolmebutat Gel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %).

Dies bestätigte sich sowohl für die Patienten mit AK an Gesicht und Kopfhaut im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), für Patienten mit AK an Stamm und Extremitäten als auch für die gesamte Gruppe.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ingenolmebutat Gel (150 µg/g) zur Anwendung im Gesicht und auf der Kopfhaut und Ingenolmebutat Gel (500 µg/g) zur Anwendung an Stamm und Extremitäten im Vergleich zu Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) bei erwachsenen Patienten mit nicht-HK/HT AK. Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von RCTs.

Patientenpopulation

Die für die Bewertung betrachtete Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht-HK/HT AK.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist Ingenolmebutat Gel (Picato®) für die topische Behandlung von nicht-HK/HT AK. Ingenolmebutat Gel ist in zwei Dosierungen zur Anwendung an unterschiedlichen Körperregionen zugelassen (LEO Pharma 2012b; LEO Pharma 2012c):

1. Ingenolmebutat Gel (150 µg/g) zur Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen AK im Gesicht und auf der Kopfhaut von Erwachsenen. Der Inhalt jeweils einer Tube wird an 3 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich auf die betroffene Fläche aufgetragen.

2. Ingenolmebutat Gel (500 µg/g) zur Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen AK an Stamm und Extremitäten von Erwachsenen. Der Inhalt jeweils einer Tube wird an 2 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich auf die betroffene Fläche aufgetragen.

Entsprechend der unterschiedlichen Dosierungen werden die Ergebnisse separat nach den jeweils behandelten Körperregionen Gesicht und Kopfhaut (Ingenolmebutat Gel 150 µg/g, im Folgenden gemäß den Angaben aus den Studienberichten in der Konzentration 0,015 % angegeben) bzw. Stamm und Extremitäten (Ingenolmebutat Gel 500 µg/g, angegeben in der Konzentration 0,05 %) dargestellt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®) in der zugelassenen Anwendungsart (zweimal täglich 0,5 g Gel auf die betroffenen Hautstellen auftragen und leicht einreiben). Für gewöhnlich wird 0,5 g Gel (etwa erbsengroß) auf eine 25 cm² cm große Läsionsstelle aufgetragen. Die Anwendungsdauer beträgt normalerweise 60 bis 90 Tage. Die größte Wirkung wurde bei Anwendungsszeiten am oberen Ende dieses Zeitraums beobachtet. Eine vollständige Heilung der Läsion(en) bzw. eine optimale therapeutische Wirkung kann unter Umständen erst in einem Zeitraum von 30 Tagen nach abgeschlossener Therapie eintreten. Die Höchstmenge von täglich 8 g soll nicht überschritten werden. Über die Langzeitwirkung ist nichts bekannt (Almirall Hermal 2012).

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet (die Studien müssen mindestens einen dieser Endpunkte untersuchen):

<u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>

- Vollständige Abheilungsrate (*complete clearance*)
- Partielle Abheilungsrate (*partial clearance*)
- Prozentuale Veränderung der Anzahl der Läsionen (*percent change in lesion count*)

<u>Verringerung von Nebenwirkungen</u>

- UEs, definiert als die Gesamtrate der UEs, die Rate therapiebedingter UEs (*treatment related adverse events*), die Gesamtrate schwerwiegender UEs (SUE) sowie die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UEs
- LSRs
- Verringerung des Ausmaßes von lokalen Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung)

<u>Verbesserung der Lebensqualität</u>

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst durch den Skindex-16 Dermatological Survey

Patientenzufriedenheit

- Patientenzufriedenheit, erfasst durch den TSQM

Die beiden folgenden Zielgrößen wurden nicht explizit in den Studien als Endpunkte erhoben, lassen sich aber aus den Studienberichten ableiten. Sie werden daher in Analogie zu den den oben genannten Endpunkten im Dossier dargestellt:

Verkürzung der Krankheitsdauer

- Abheilungsdauer

Interventionsbezogener Aufwand

- Anwendungsdauer

Als zusätzlicher patientenrelevanter Endpunkt wird die Rezidivrate dargestellt. Das Auftreten von Rezidiven wird in der Regel im Rahmen von Follow-up Studien erfasst, in denen nach Abschluss der randomisierten verblindeten Behandlungsphase der Studie Patienten eingeschlossen werden, die das primäre Therapieziel (vollständige Abheilung der behandelten nicht-HK/HT AK Läsionen) erreicht haben und über einen bestimmten Zeitraum weiter beobachtet werden. Da es sich bei derartigen Follow-up Beobachtungsstudien nicht um RCTs handelt, werden die Ergebnisse zur Identifikation derartiger Studien sowie die Ergebnisse zum Endpunkt Rezidivrate in Abschnitt 4.3.2.2 dargestellt.

Studientypen

RCTs liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf allen geeigneten randomisierten, doppelblinden Vehikel-kontrollierten klinischen Studien bzw. darauf basierender Meta-Analysen und sich anschließenden nicht-randomisierten Langzeitfolgestudien. Deren Ergebnisse stellen Informationen des Evidenzlevels Ia (Meta-Analysen basierend auf 5 Studien mit hoher Ergebnissicherheit für Ingenolmebutat Gel), des Evidenzlevels Ib (3 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)) und dem indirekten Vergleich (Evidenzlevel geringer als Ib) und zusätzlichen 2 Studien mit hoher Ergebnissicherheit (Evidenzlevel IIa für die Langzeitfollow-Up Studien zu Ingenolmebutat Gel) bereit. Daraus ergibt sich die Aussagekraft eines Hinweises auf einen Zusatznutzen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die definierten Einschlusskriterien grenzen relevante Studien hinsichtlich der betrachteten Population, Intervention, Endpunkte und des Studiendesigns (Studientyp und Studiendauer) ein (

Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Übersicht über die Einschlusskriterien

Einschlusskriterien		**Details**
E1	Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)
E2	Indikation	Aktinische Keratosen
E3	Intervention	Ingenolmebutat Gel (0,015 %) zur topischen Behandlung im Gesicht und auf der Kopfhaut, einmal täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart Ingenolmebutat Gel (0,05 %) zur topischen Behandlung von Stamm und Extremitäten, einmal täglich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart
E4	Komparator	Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) zur Anwendung an Stamm und Extremitäten sowie zur Anwendung im Gesicht und auf der Kopfhaut in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart von 0,5 g zweimal täglich pro 25 cm^2 Behandlungsfläche oder Brückenkomparator, der einen indirekten Vergleich mit Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) ermöglicht, z.B. Studien mit Placebo oder wirkstofffreiem Vehikelgel
E5	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: - Vollständige Abheilungsrate (complete clearance) - Partielle Abheilungsrate (partial clearance) - Prozentuale Veränderung der Anzahl der Läsionen (percent change in lesion count) - Abheilungsdauer - Anwendungsdauer - Rezidivrate - UEs, definiert als die Gesamtrate der UEs, die Rate therapiebedingter UEs, die Gesamtrate SUEs sowie die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UEs - Lokale Hautreaktionen - Verringerung des Ausmaßes von lokalen Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung) - Patientenzufriedenheit, erfasst durch den TSQM - Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst durch den Skindex-16 Dermatological Survey
E6	Studientypen	Abgeschlossene, doppelblinde Vehikel-kontrollierte RCTs oder darauf basierende Meta-Analysen/Reviews sowie daraus resultierende nicht-randomisiert-kontrollierte Follow-up Beobachtungsstudien
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
E8	Publikation	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statement genügt
E9	Sprache	Deutsch, Englisch
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; RCT: randomized controlled trial		

Die Wahl der Studienpopulation sowie der Indikation ergibt sich aus der Zulassung von Ingenolmebutat Gel zur Behandlung von nicht-HK/HT AK bei erwachsenen Patienten.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde aus den vom G-BA im Beratungsgespräch genannten Therapie-Optionen ausgewählt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012c). Falls keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) identifiziert werden können, muss die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis eines indirekten Vergleichs durchgeführt werden (Abschnitt 4.2.5.6). Um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen, werden Studien mit Ingenolmebutat Gel eingeschlossen. Diese wurden im Rahmen eines RCTs statt der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegen einen Komparator verglichen, der einen indirekten Vergleich anhand eines gemeinsamen Brückenkomparators erlaubt. Als gemeinsamer Brückenkomparator kommen z.B. Placebo oder ein wirkstofffreies Vehikel in Frage, wie es in Studien zu topischen Therapien standardmäßig eingesetzt wird.

Die betrachteten Endpunkte stellen die in der Indikation etablierten patientenrelevanten Endpunkte dar (Abschnitt 4.2.5.2). Für die Studiendauer wird keine Einschränkung vorgenommen, da die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %), Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) unterschiedlich lang andauert. Entsprechend verschiebt sich der Zeitpunkt der Nachbeobachtung.

Studien, die alle Einschlusskriterien erfüllen und keine der in

Tabelle 4-2 gelisteten Ausschlusskriterien aufweisen, werden als relevant betrachtet und in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen.

Tabelle 4-2: Übersicht über die Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien	
A1	Genetische, tierexperimentelle oder *in vitro* Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
A3	Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statement genügt Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.
A4	Die Ergebnisse von Meta-Analysen/Reviews/Follow-up Studien basieren nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCTs.
A5	Die Studienergebnisse beziehen sich ausschließlich auf andere Anwendungsgebiete als AK.
A6	Die Dosierung und Anwendungsart der Intervention entspricht nicht der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung und Anwendungsart.
A7	Die Anwendungsdauer von Intervention oder Komparator entspricht nicht der zugelassenen Anwendungsdauer gemäß der Fachinformation.
A8	Anwendung eines zusätzlichen Pflegemittels, z.B. Sonnencreme, Salbe oder ähnliches
A9	Die Anzahl der untersuchten Patienten unterschreitet eine statistisch aussagekräftige Stichprobengröße.
A10	Die Studienergebnisse beschreiben ausschließlich qualitative Ergebnisse.
A11	Studien zu nicht vergleichbaren Subgruppenpopulationen
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomized controlled trial; nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen	

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

– Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Durchführung einer bibliographischen Literaturrecherche für Ingenolmebutat Gel (Picato®) ist nötig, wenn eine nationale oder internationale Zulassung in der genannten Indikation mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt wurde. Da Ingenolmebutat Gel am 23.01.2012 erstmals in den USA zugelassen wurde, ist für das zu bewertende Arzneimittel keine bibliographische Literaturrecherche erforderlich. Eine systematische Suche wurde demnach nur für die zweckmäßige Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) durchgeführt.

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografische Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials).
- Sichtung relevanter systematischer Übersichten: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews).

Die Suche wurde für Studien zu Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) durchgeführt. Es wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde der validierte Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong 2006) verwendet.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang 4-A. Die Recherche wurde während der Projektbearbeitung aktualisiert. Die letzte Suche fand am 15.10.2012 statt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: http://www.clinicaltrials.gov (letzte Suche am 17.10.2012)
- Studienregister ClinicalStudyResults.org URL: http://www.clinicalstudyresults.org (letzte Suche am 10.11.2011) Dieses Studienregister ist aktuell nicht mehr zugänglich.
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform [online]. URL: http://apps.who.int/trialsearch (letzte Suche am 17.10.2012)
- URL: http://www.clinicaltrialsregister.eu (letzte Suche am 17.10.2012)

Es wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die Suchstrategien für die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern finden sich in Anhang 4-B.

Zudem wurden folgende Webseiten nach öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten durchsucht:

- Website der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (URL: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm) (letzter Zugriff am 06.11.2012).

- Website der europäischen Zulassungsbehörde EMA (URL: http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl = pages/includes/medicines/medicines _landing_page.jsp&mid =) (letzter Zugriff am 06.11.2012).

Da in Europa für Solaraze® keine zentrale Zulassung stattgefunden hat, wurde im HMA MRI *Product Index* (http://mri.medagencies.org/Human/) recherchiert, in welchem Land die dezentrale Erstzulassung stattfand. Daraufhin wurden folgende Weibseiten durchsucht:

- Webseite der Britischen Zulassungsbehörde: MHRA: (URL: http://www.mhra.gov.uk) (letzter Zugriff am 06.11.2012).

Darüber hinaus wurde eine Suche auf der Homepage des pharmazeutischen Unternehmers der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach weiteren relevanten Dokumenten durchgeführt:

- Webseite des pharmazeutischen Unternehmens von Solaraze®: (URL: http://www.almirall.de). (letzter Zugriff am 06.11.2012).

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 0 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts hinsichtlich ihrer potenziellen Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (

Tabelle 4-1) bzw. Ausschlusskriterien (

Tabelle 4-2) selektiert. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch zwei Gutachter unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Gutachtern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus systematischen Übersichten

Die identifizierten, relevanten, systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht. Nicht in der bibliografischen Recherche identifizierte, potenziell relevante Referenzen wurden von zwei Gutachtern unabhängig voneinander bezüglich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion der beiden Gutachter aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus sonstigen Quellen

Die Suche nach zusätzlichen, relevanten Studien in den in Abschnitt 0 beschriebenen Studienregistern und öffentlich zugänglichen Quellen der Zulassungsbehörden erfolgte durch zwei Gutachter unabhängig voneinander. Diskrepanzen zwischen den Gutachtern wurden durch Diskussion aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten, mit validierten Messinstrumenten erhobenen Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit überprüft.

In einem ersten Schritt extrahierte ein Reviewer systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen und bewertete das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion und Bewertung. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien extrahiert und in die vorgegebenen Tabellen überführt.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention To Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial ist eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Wurde ein kleiner Anteil von Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, so wurde dies im Rahmen dieses Berichts nicht als wesentliche Verletzung angesehen. In den Fällen, in denen eine relevante Verletzung des ITT-Prinzips konstatiert wurde, lag der Anteil der in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten bei über 20 % (insgesamt) oder der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen betrug mehr als 5 Prozentpunkte.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials insgesamt oder des Ergebnisses für einen Endpunkt in „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Nutzendossier werden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort, Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Endpunkte, wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien) beschrieben. Hierbei werden bei randomisiert-kontrollierten Studien die Anforderungen des CONSORT-Statements berücksichtigt und bei der Darstellung nicht-randomisiert-kontrollierter Studien die Anforderungen des TREND-Statements. Die Studienpopulationen werden durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der Erkrankung (Mittlere Dauer des Bestehens der nicht-HK/HT AK, Fitzpatrick Hauttyp, Anzahl der Läsionen im Behandlungsfeld, Lokalisation der Behandlungsfläche und die Vorbehandlung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben. Die Patientenpopulationen der einzelnen Studien sowie die Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien wurden deskriptiv verglichen. Relevante Unterschiede bezüglich der Patientenpopulationen oder Behandlungsgruppen werden im Nutzendossier beschrieben.

---

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Für jede der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde die untersuchte Studienpopulation charakterisiert. Hierfür wurden die Studienpopulationen der Einzelstudien sowohl hinsichtlich ihrer demographischen Zusammensetzung als auch hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten separat charakterisiert.

Demographische Charakteristika umfassten das Alter und das Geschlecht der Patienten, sowie den Hauttyp nach Fitzpatrick. Als krankheitsbeschreibende Faktoren wurden die mittlere Dauer des Bestehens der nicht-HK/HT AK, die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen im Behandlungsfeld, die Lokalisation des Behandlungsareals, sowie die Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK beschrieben.

Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte berichtet und gegenübergestellt. Als patientenrelevant wurden folgende Endpunkte betrachtet:

<u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>

- Vollständige Abheilungsrate (*complete clearance*)
- Partielle Abheilungsrate (*partial clearance*)
- Prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen (*percent change in lesion count*)
- Rezidivrate, definiert als die Anzahl Patienten, bei denen nach einer vollständigen Abheilung der behandelten nicht-HK/HT AK Läsionen im Behandlungsfeld ein Wiederauftreten von AK Läsionen zu beobachten war

Verringerung von Nebenwirkungen

- UEs, dargestellt in den folgenden Untergruppen: Gesamtrate der UEs, die Rate therapiebedingter UEs (*treatment related adverse events*), die Gesamtrate der SUEs, sowie die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UEs
- LSRs
- Verringerung des Ausmaßes von lokalen Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung)

Verbesserung der Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst durch den Skindex-16 Dermatological Survey

Patientenzufriedenheit

- Patientenzufriedenheit, erfasst durch den TSQM

Die beiden folgenden Zielgrößen wurden nicht explizit in den Studien als Endpunkte erhoben, lassen sich aber aus den Studienberichten ableiten. Sie werden daher in Analogie zu den den oben genannten Endpunkten im Dossier dargestellt:

Verkürzung der Krankheitsdauer

- Abheilungsdauer

Interventionsbezogener Aufwand

- Anwendungsdauer

Der Anteil der fehlenden Werte zu den einzelnen Endpunkten lag in keiner Studie über 20 %, und es gab in keiner Studie einen Unterschied bezüglich fehlender Werte zwischen den verglichenen Gruppen von über 5 %. Somit konnten alle Endpunkte für die Auswertung berücksichtigt werden.

Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesauschusses nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V definiert den patientenrelevanten Effekt in § 3 Absatz 1 als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b).

Vollständige Abheilungsrate / Partielle Abheilungsrate / prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen

Die vollständige bzw. partielle Abheilungsrate sowie die prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen sind direkte Mess-Parameter für die Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten durch eine Behandlung und sind damit als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten.

Die vollständige Abheilungsrate definiert sich als die Anzahl von Patienten, bei denen eine 100 %ige Abheilung der behandelten AK Läsionen erreicht werden konnte, bezogen auf die Gesamtzahl aller behandelten Patienten. Vollständige Abheilung bedeutet, dass auf den behandelten Hautarealen keine klinischen Anzeichen von AK mehr sichtbar sind. Der Endpunkt vollständige Abheilungsrate entspricht der klinischen Heilung der Erkrankung im behandelten Hautareal, und wurde dementsprechend als Standard-Zielgrösse für klinische Studien mit AK-Patienten von der FDA anerkannt (Center for Drug Evaluation and Research 2011).

Die partielle Abheilungsrate definiert sich als die Anzahl von Patienten mit einer 75 %igen Verringerung der Anzahl von klinisch sichtbaren AK Läsionen in den behandelten Hautarealen, bezogen auf die Gesamtzahl behandelter Patienten, und beschreibt eine für die Patienten deutlich spürbare Linderung der Erkrankung.

Die prozentuale Veränderung der Anzahl der AK Läsionen in den behandelten Hautarealen beschreibt das Ausmass der Linderung der Erkrankung quantitativ. Die prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde definiert als prozentuale Veränderung der Anzahl an nicht-HK/HT AK Läsionen am Tag 57 im Vergleich zur Baseline. Es handelt sich hier um eine ergänzende Darstellung zu den beiden oben genannten Endpunkten.

Neben der Linderung der Erkrankung und somit der Verbesserung des Gesundheitszustands kann durch die Abheilung von AK Läsionen das Risiko von möglichen assoziierten Langzeitfolgen der AK, insbesondere die Entwicklung des bösartigen invasiven Hautkrebses (Spinozelluläres Karzinom der Haut) minimiert werden. Bei den AK handelt es sich um eine Vorstufe dieses invasiven Hautkrebses, eine auf die Oberhaut beschränkte (intraepidermale) Proliferation atypischer Keratinozyten (Stockfleth 2006), die zunächst nur langsam fortschreitet, dann aber nach Monaten bis Jahren in einen nicht-melanozytären Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom, Spinozelluläres Karzinom, SCC) übergehen kann (Feldman 2011). Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, dass auch die Umgebung der sichtbaren AK Läsion von aktinischer Schädigung betroffen ist (auch als Feldkanzerisierung bezeichnet). Es konnte gezeigt werden, dass diese Feldkanzerisierung eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des nicht-melanozytären Hautkrebs spielt (Stockfleth 2008). Die AK werden nach heutigem Wissensstand als Präkanzerose oder Carcinoma *in situ* des invasiven nicht-melanozytären Hautkrebs (SCC) angesehen, da sie über das Potenzial verfügen, sich bei Nichtbehandlung zunehmend auszuweiten, in tiefer liegendes Gewebe vorzudringen (Invasivität), und letztendlich Metastasen zu bilden (Stockfleth 2011; Feldman 2011; Cockerell 2003;

Ackerman 2006). Das European Dermatology Forum hat deshalb empfohlen, AK als SCC *in situ* zu klassifizieren (European Dermatology Forum Guideline Subcommittee "Actinic Keratoses" 2010).

Der Mechanismus der Entwicklung eines invasiven SCC auf der Basis einer AK ist seit langem bekannt. Exakte Zahlen über die Häufigkeiten dieses Ereignisses liegen aber nur in begrenztem Umfang vor. Es wird berichtet, dass 60-82 % aller SCC aus AK oder deren unmittelbarer Umgebung stammen (Mittelbronn 1998; Cockerell 2003). Schätzungen zum Progressionsrisiko gehen von 0,025-16 % je Läsion pro Jahr aus mit einem mittleren Entartungsrisiko von 10 % (Glogau 2000; Dodson 1991). Die Zeit für diese Progression wird mit ca. 2 Jahren abgeschätzt (Fuchs 2007). Bei Anwendung einer konservativen Progressionsrate von 0,24 % je Läsion pro Jahr wurde berechnet, dass bei einer Person mit einer durchschnittlichen Zahl von 7-8 AK Läsionen das Risiko, dass sich in 10 Jahren mindestens eine Läsion zu einem invasiven SCC entwickelt, bei 17 % liegt (Dodson 1991; Glogau 2000; Salasche 2000). Unter Immunsuppression steigt dieses Risiko um ein Vielfaches (Berg 2002). Studienergebnisse weisen darauf hin, dass das Vorhandensein von AK stärker mit der Entwicklung von SCC assoziiert ist als jeder andere der bekannten Risikofaktoren wie z.B. Alter, Geschlecht oder Hauttyp (English 1998; Marks 1988). Die Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft gibt an, dass sich bei fehlender Behandlung bei ca. 10 % aller AK-Patienten ein invasives Plattenepithelkarzinom (SCC) entwickelt (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011).

Die Entstehung eines SCC kann durch die Behandlung von AK nach Meinung angesehener Experten vermieden werden (Berman 2009; Ko 2010). Auch die Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft vertritt diesen Standpunkt, und stellt auf dieser Basis eine eindeutige Behandlungsindikation für die AK (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011).

Laut FDA ist der klinische Nutzen einer partiellen Abheilung unklar (Center for Drug Evaluation and Research 2011). Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt partielle Abheilungsrate und die prozentuale Reduktion an AK Läsionen fallen jedoch nach ihrer Definition in die Kategorie Verbesserung des Gesundheitszustandes. Im Gegensatz dazu bewertet die EMA die sekundären Endpunkte partielle Abheilungsrate und prozentuale Veränderung der Anzahl der AK Läsionen als wichtige und klinisch relevante Endpunkte, die in der alltäglichen klinischen Praxis Anwendung finden (European Medicines Agency 2012).

Im Hinblick auf die Entwicklung eines SCC ist laut Aussage klinischer Experten nicht nur mit einer vollständigen, sondern auch mit einer partiellen Abheilung eine Verminderung des Risikos von Langzeitfolgen der AK, insbesondere der Entwicklung invasiver SCC, assoziiert, da das Risiko jeder einzelnen erfolgreich behandelten AK Läsion entfällt (Dodson 1991; Glogau 2000; Salasche 2000).

Abheilungsdauer und Anwendungsdauer

Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG ist der interventionsbezogene Aufwand einer Behandlung patientenrelevant und kann in der (Zusatz-)Nutzenbewertung mitberücksichtigt werden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011a). Ein geringer interventionsbezogener Aufwand spiegelt sich beispielsweise in einer kurzen Anwendungsdauer wieder. Laut IQWiG stellt die Zielgröße interventionsbezogener Aufwand dann eine patientenrelevante Zielgröße dar, wenn sie im Zusammenhang mit anderen Zielgrößen bewertbar ist.

Eine kurze Anwendungsdauer ist für den Patienten von Vorteil, da sie sich positiv auf die Adhärenz auswirkt (Devaux 2012; World Health Organisation 2003), d.h. die Patienten brechen die Therapie weniger häufig ab oder führen sie weniger häufig in anderen als vom Arzt angeordneten Intervallen fort. Eine schlechtere Adhärenz in der Anwendung ist für topische Therapien, wie beispielsweise für die Aknetherapie beschrieben, mit einer geringeren Wirksamkeit assoziiert (Yentzer 2010).

AK Patienten gehören meist zur älteren Bevölkerung. Nicht-Adhärenz kommt grundsätzlich in allen Altersgruppen vor, jedoch erhöhen zunehmende kognitive Einschränkungen mit dem Alter sowie Beeinträchtigungen visueller oder motorischer Fertigkeiten das Risiko bei älteren Patienten (World Health Organisation 2003). Gleichzeitig stellen Multi-Morbidität und dadurch resultierende Behandlung mit mehreren Medikamenten relevante Ursachen einer eingeschränkten Adhärenz im Alter dar (Laufs 2011; World Health Organisation 2003). Um die Adhärenz bei älteren Patienten zu unterstützen, sind Therapien zu bevorzugen, bei der die Gesamtzahl und die Häufigkeit der Einnahmen möglichst gering gehalten sind (Wick 2011). Bei topischen Behandlungen von AK muss zusätzlich beachtet werden, dass lokale Hautreaktionen auftreten und der Patient die Behandlung in einem gereizten Hautareal fortsetzen muss. Dies kann sehr unangenehm bzw. vom Patienten unerwünscht sein (Esmann 2012) und vor allem bei einer langen Anwendungsdauer zu einer verminderten Adhärenz führen (Berman 2012). Adhärenz und Persistenz im Alltag sind ohnehin deutlich geringer als in klinischen Studien. Dies haben Studien im Bereich der antihypertensiven Medikation (Cardinal 2004) und der oralen Krebstherapie gezeigt (Hohneker 2011). Es ist davon auszugehen, dass die Diskrepanz zwischen den klinischen Studiendaten und der tatsächlich zu erwartenden Adhärenz unter Bedingungen des Praxisalltags für eine Therapie mit einer langen Anwendungsdauer größer ist als bei einer sehr kurzen Anwendungsdauer von 2 oder 3 Tagen wie bei Ingenolmebutat Gel.

Neben einer kurzen Anwendungsdauer ist eine verkürzte Abheilungsdauer für den Patienten relevant. Heilen die AK Läsionen schneller ab, so bedeutet das eine Verkürzung der Krankheitsdauer nach Therapiebeginn, was nach § 35a SGB V ein patientenrelevanter Effekt ist. Eine kürzere Krankheitsdauer verringert gleichzeitig die Krankheitslast und führt auf kurze Sicht zu einer Verbesserung der Lebensqualität, was nach dem Gemeinsamen Bundesausschuss einen relevanten Effekt für den Patienten darstellt.

Rezidivrate

Die Rezidivrate beschreibt das Wiederauftreten einer infolge einer Therapie als geheilt geltenden Erkrankung und spiegelt die langfristige Therapiewirkung wieder. Sie ist daher unmittelbar als ein die krankheitsbedingte Morbidität erfassender Endpunkt zu sehen und somit patientenrelevant.

Unerwünschte Nebenwirkungen

Die Sicherheitsparameter Gesamtrate der UEs, Rate der therapiebedingten UEs, SUEs sowie die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UEs sind Standard-Endpunkte zur Erfassung des Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels und unmittelbar patientenrelevant. Sie bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention ab und geben direkt Information über die Nebenwirkungen, die durch die Behandlung mit einem Arzneimittel entstehen und sind somit patientenrelevant.

Lokale Hautreaktionen und lokale Nebenwirkungen der Haut

Neben der Gesamtrate aller UEs wurden UEs, die für die Indikation als auch für das zu bewertende Arzneimittel der betrachteten Produktklasse typisch sind, betrachtet. Das Auftreten von LSRs und lokalen Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung) stellt – als spezifische Betrachtung charakteristischer UEs bei der topischen Behandlung der AK – jeweils einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Eine fotographische und deskriptive Bewertungsskala zur Beurteilung der Inzidenz und des Schweregrades der LSRs wurde von LEO Pharma auf Anforderung der FDA in Zusammenarbeit mit dermatologischen Experten für den standardisierten Gebrauch in klinischen Studien entwickelt (clinicaltrials. gov 2010c).

Patientenzufriedenheit

Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG ist die Patientenzufriedenheit mit einer Behandlung patientenrelevant und kann in der (Zusatz-)Nutzenbewertung mitberücksichtigt werden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011a). Die Patientenzufriedenheit erfasst, sofern anhand geeigneter und validierter Messinstrumente erhoben, direkt das subjektive Befinden eines Patienten. Der TSQM Version 1.4 ist ein standardisierter und validierter, patientenberichteter Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung der generellen Zufriedenheit der Patienten mit einer medikamentösen Behandlung (Atkinson 2004). Der TSQM Fragebogen Version 1.4 erfasst unabhängig von der verabreichten Medikation und der zugrundeliegenden Erkrankung die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung in den Kategorien Wirksamkeit (3 Fragen), Nebenwirkungen (5 Fragen), Anwenderfreundlichkeit (3 Fragen) und Gesamtzufriedenheit (3 Fragen). Basierend auf einer 5 oder 7-stufigen Likert-Skala (0=trifft überhaupt nicht zu bis 6=trifft voll zu) oder durch ja/nein wird jede Frage durch den Patienten beantwortet. Die Gesamtzufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berechnet sich über alle 4 Kategorien hinweg anhand einer

Skala von 0 bis 100, wobei höhere Werte mit einer höheren Zufriedenheit gleichzusetzen sind.

Der TSQM erlaubt einen Vergleich der Patientenzufriedenheit über verschiedene Indikationen und Interventionen hinweg.

Vorläufige Ergebnisse weisen darauf hin, dass der TSQM auch ein guter Indikator für die Adhärenz der Patienten ist (Atkinson 2004).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst, sofern anhand geeigneter und validierter Messinstrumente erhoben, direkt das subjektive Befinden eines Patienten. Der Skindex-16 Fragebogen ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Hauterkrankungen erfasst (Chren 1996; Chren 2001). Der Fragebogen umfasst 16 Fragen in den Bereichen „Symptoms“ (4 Fragen), „Emotions“ (7 Fragen) und „Functioning“ (5 Fragen) anhand derer beurteilt werden kann, in welchem Ausmaß die Lebensqualität der befragten Patienten durch ihre Hauterkrankung beeinträchtigt wird. Basierend auf einer 7-stufigen Likert-Skala (0=trifft überhaupt nicht zu bis 6=trifft voll zu) wird jede Frage durch den Patienten in ihrem Ausmaß bewertet. Alle Antworten werden auf eine 0 bis 100 Skala übertragen. Je höher der Wert, desto größer ist der Einfluss der Hauterkrankung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Skindex-16 Fragebogen ist in der Lage, unabhängig vom spezifisch zugrundeliegenden dermatologischen Befund den Einfluss der vorliegenden Hauterkrankung auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu erfassen.

Im Dossier werden - entsprechend der beiden zugelassenen Dosierungen von Ingenolmebutat Gel zur Behandlung unterschiedlicher Körperregionen alle Ergebnisse zu Ingenolmebutat Gel getrennt für Gesicht und Kopfhaut (Ingenolmebutat Gel (0,015 %)) bzw. Stamm und Extremitäten (Ingenolmebutat Gel (0,05 %)) dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Rahmen dieses Dossiers wurden sowohl Meta-Analysen von aggregierten Studiendaten als auch – soweit die entsprechenden Daten vorlagen – gepoolte Analysen mit individuellen Patientendaten berichtet (dies entspricht auch einer Meta-Analyse, wird der Verständlichkeit halber jedoch im Folgenden weiter als gepoolte Analysen bezeichnet). Dabei wurden für die

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Darstellung der Studien zu Ingenolmebutat Gel bevorzugt gepoolte Analysen mit individuellen Patientendaten berichtet, da diese gemäß der IQWiG-Methodik das „effizientere Auswertungsverfahren“ darstellen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011a).

Sofern gepoolte Analysen für Endpunkte nicht vorlagen, wurden Meta-Analysen gerechnet. Diese wurden auch als Basis für den indirekten Vergleich verwendet.

Die Meta-Analyse wurde mit der Software Review Manager (RevMan, Version 5.1) durchgeführt. Sofern berichtet, wurden primär die Resultate aus Intention-to-treat Analysen kombiniert. Alle Meta-Analysen basierten auf einem Modell mit zufälligen Effekten (*random effects model* = REM). Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem REM werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, konnten diese in der Meta-Analyse und dem indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des relativen Risikos (RR) zusammengefasst. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen oder Risikodifferenzen berechnet.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe eines Forest Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie ein zusammenfassender Effektschätzer – im Fall hinreichender Homogenität) mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen wurden. Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe der Berechnung der I^2 Statistik und eines statistischen Heterogenitätstest (Q-Statistik, p-Wert). Um statistische Heterogenität festzustellen, wurde ein Signifikanzlevel von 0,2 bzw. ein $I^2 > 50$ % verwendet. Für die I^2 Statistik galten die im Cochrane Handbuch (The Cochrane Collaboration 2011) beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50 % indiziert erhebliche Heterogenität). War die statistische Heterogenität gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.0 des IQWiGs (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011a) nicht bedeutsam, d.h. $p > 0{,}2$ (Heterogenitätstest), so wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Auch im Fall erheblicher Heterogenität wurden zusammenfassende Schätzer berechnet; die Interpretierbarkeit der Schätzer wurden kritisch diskutiert.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zusätzlich zur Intention to treat (ITT) und per protocol (PP) Analyse wurden in den Studien PEP005-015, PEP005-016, PEP005-025 und PEP005-028 jeweils Sensitivitätsanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt. Um den Einfluss der LOCF Methode auf die Analyse der vollständigen Abheilungsrate zu ermitteln, wurden in den Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate alle fehlenden Werte oder Beobachtungen, die außerhalb des Zeitfensters (z.B. Tag 50 ≤ Erhebung ≤ Tag 85) erhoben wurden, als nicht abgeheilt betrachtet. Zur Berechnung wurde der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test stratifiziert nach Analyse Zentrum angewandt.

In der Studie PEP005-014 wurden Sensitivitätsanalysen dahingehend durchgeführt, verschiedene Methoden zum Umgang mit fehlenden Werten anzuwenden. Dies beinhaltete ein multiples Imputationsverfahren für fehlende Werte am Tag 57, basierend auf der ITT Population, auf der zur Verfügung stehenden Population und basierend auf der PP Population. Dies wurde in dieser Studie für den primären und sekundären Wirksamkeitsparameter vollzogen. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SAS 9.2 über die Prozeduren MI und MIANALYZE durchgeführt. Die Analysen wurden innerhalb der Behandlungsgruppen berechnet, um die Robustheit der LOCF Imputation zu erheben.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Es war in klinischen Studienprotokollen a priori nur in der Analyse des primären Endpunkts vollständige Abheilungsrate geplant, folgende Subgruppen bezüglich einer möglichen Effektmodifikation einzubeziehen:

- Geographische Region

- Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

- Geschlecht
- Fitzpatrick Hauttyp
- Anzahl der Läsionen bei Baseline

In den Studienprotokollen war allein die Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt festgelegt. Es waren keine Subgruppenanalysen sekundärer und weiterer Endpunkte festgelegt.

In den Studien PEP005-015, PEP005-016, PEP005-025 und PEP005-028 wurden die Subgruppenanalysen zum primären Wirksamkeitsparamter mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) (Clopper-Pearson exact) für jede Behandlungsgruppe nach geografischer Lokalisation (USA oder Australien), Geschlecht, Altersgruppe (< 65 oder ≥ 65), Anzahl der Läsionen bei Baseline (4, 5, 6 oder 7, 8), Hauttyp (Fitzpatrick I/II oder III/IV/V/VI) und Behandlungsbereich (Gesicht oder Kopfhaut) dargestellt. In den Studien PEP005-016, PEP005-025 und PEP005-028 wurde für jede Subgruppe die Wald Odds Ratio mit 95 %-KI berechnet. Innerhalb jeder Subgruppe wurden die Behandlungsgruppen mit Hilfe von Fisher's Exact Test verglichen. Der primäre Endpunkt wurde zusätzlich pro Analysegebiet ohne statistisches Testen ausgewertet. In der Studie PEP005-015 wurde ein univariates logistisches Regressionsmodell angewendet, die eine Behandlungsgruppe und einen Effektmodifikator einschloss. Die Odds Ratio und das 95 %-KI wurde für jede Subgruppe berechnet.

In der Studie PEP005-014 wurden die Gruppen der anatomischen Lokalisation der nicht-HK/HT AK als Zusammenfassungen von vollständiger Abheilungsrate, partieller Abheilungsrate und prozentualer Reduktion an Tag 57 im Vergleich zur Baseline stratifiziert. Diese Analysen wurden mit der ITT Population berechnet. Es gab keinen inferentiellen Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.

Analysen zu Spezifika der Behandlungen – in diesem Fall die Dosierung – werden im Zusammenhang mit den verschiedenen Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut bzw. Stamm und Extremitäten unter den Gesamtergebnissen (Abschnitte 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3) aufgeführt, da es für diese Spezifika keine aggregierte Gesamtauswertung gibt und die Ergebnisse parallel dargestellt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die Therapieregime Ingenolmebutat Gel bzw. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) sollen bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung der AK verglichen werden. Studien, die Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) direkt vergleichen, existieren nicht. Indirekte Vergleiche, das heißt Vergleiche über weitere Komparatoren, die vom IQWiG akzeptiert werden, sind adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher und Mixed Treatment Comparison Netzwerke. Die klassische Methodik nach Bucher vergleicht zwei Anwendungen A und B über einen gemeinsamen Komparator O. Dies ist üblicherweise ein Placebo oder eine Standardtherapie. Unter der Annahme, dass die relative Wirksamkeit der Behandlungen A, B, O in allen Therapien gleich ist, berechnet die Bucher Methode aus den Odds Ratios von A und O bzw. B und O das Odds Ratio von A und B nach OR(A,B)=OR(A,O)/OR(B,O) mit zugehörige Konfidenzintervallen (Bucher 1997).

Beim Vergleich von topischen Therapien in der Dermatologie ist zu beachten, dass – wie in der Empfehlung des *Committee for medicinal products for human use* (CHMP) der EMA für Psoriasis dokumentiert – als Vergleichsarm ein topisches Placebo eingesetzt wird, im Normalfall das Vehikel der zu betrachtenden Medikation (European Medicines Agency 2004).

Die Vehikel der topischen Präparate können sich sowohl in ihrer chemischen Zusammensetzung unterscheiden als auch eine eigene Wirksamkeit besitzen (European Medicines Agency 1995). Der Vergleichsarm der Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Studien war das Vehikel Hyaluronsäure Gel (2,5 %). Die Wirksamkeit von Hyaluronsäure ist vielfältig und ermöglicht ihre Verwendung in ganz unterschiedlichen Indikationen wie Gelenksarthrose, dem trockenen Auge oder Belastungsinkontinenz (Dr. Mann Pharma 2009; MEDA Pharma 2010b; MEDA Pharma 2010a; Q-Med GmbH 2006). Darüber hinaus existieren Hinweise auf die Wirksamkeit bei AK. Der Vergleichsarm in den Ingenolmebutat Gel Studien bildete das Vehikelgel, dessen chemische Zusammensetzung weitgehend inaktive Eigenschaften aufweist

und das in den Studien eine placeboähnliche Wirkung zu zeigen schien. Daten zu direkten Vergleichen der beiden Vehikelgele untereinander oder zu Placebo liegen nicht vor, so dass keine direkte Einschätzung der Wirksamkeitsdifferenz vorgenommen werden kann.

Die Durchführung doppelt verblindeter Vergleichsstudien mit geringem Verzerrungspotential mit derzeit auf dem Markt befindlichen Therapieoptionen ist schwierig, da sich sowohl die Therapieregime als auch die unterschiedlichen Zeitpunkte der Evaluierung der Wirksamkeit zwischen den Therapien unterscheiden. Möglich wäre der direkte Vergleich nur durch open label Studien, die zu einem hohen Verzerrungspotential führen können. Bezüglich dieses Punktes hat LEO Pharma einen Scientific Advice der EMA angefordert. (European Medicines Agency 2010). In diesem wird die methodische Schwierigkeit eines direkten Vergleichs bestätigt. Die Durchführung von Vehikel-kontrollierten Studien wird als akzeptabel anerkannt, sofern sie zukünftig durch eine unverblindete Vergleichsstudie mit einer etablierten Vergleichstherapie unterstützt werden. Eine solche Studie im Vergleich zu Imiquimod 5 % wurde von LEO Pharma initiiert (LP0041-63) (LEO Pharma 2012a). Vor diesem Hintergrund sieht LEO Pharma einen indirekten Vergleich auf der Basis von doppelt verblindeten RCTs als sehr relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat Gel an. Auch im Beratungsgespräch zur Einreichung dieses Dossiers wurde LEO Pharma mitgeteilt, dass ein Vergleich mit unterschiedlichen Vehikeln möglich ist (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012c).

Somit liegen für den indirekten Vergleich 4 unterschiedliche Anwendungen vor: Ingenolmebutat Gel, Vehikelgel, Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) und Hyaluronsäure Gel (2,5 %). Ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher konnte daher nicht angewendet werden. Das IQWiG schließt einen nicht adjustierten indirekten Vergleich aus methodischen Gründen aus (Bender 2012). Im Beratungsgespräch gab der G-BA die Vorgabe, im Vergleich die methodischen Vorgaben der Verfahrensordnung zu beachten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012c). Um diesen Vorgaben gerecht zu werden, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, der die Verkettung direkter Vergleiche ohne gemeinsamen Komparator ermöglicht. (Abbildung 4-1).

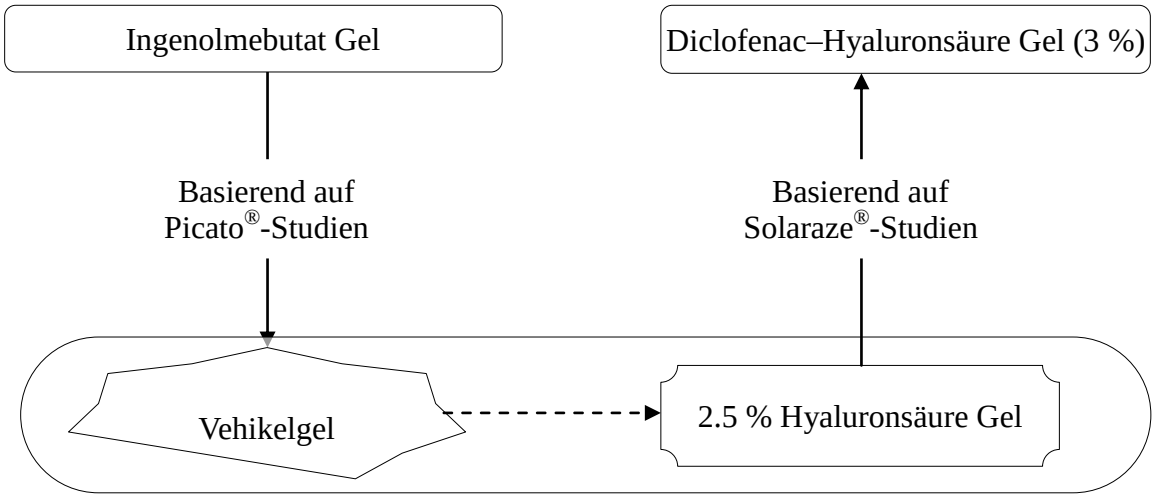


Abbildung 4-1: Generelle Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs durch Verkettung von drei verschiedenen direkten Vergleichen

Eine Erweiterung der Buchermethode auf Ketten direkter Vergleiche (Ladder) wurde von Wells und Mitarbeitern im Jahr 2009 beschrieben (Wells 2009a). Eine zugehörige Indirect Treatment Comparison (ITC) Software (Wells 2009b) erlaubt auch andere statistische Maße als ORs. Beispielsweise können relative Risiken (RR) und Risikodifferenzen (RD) berechnet werden.

In dieser Studie wurde entsprechend die Kette der direkten Vergleiche Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel, Vehikelgel vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %) und Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) gebildet, um einen adjustierten indirekten Vergleich von Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zu ermöglichen.

Der Output der ITC Software hat folgendeForm:

Indirekter Vergleich

Zahl der Behandlungen: 4

Schätzer	**unterer Schwellenwert des 95 %-KI**	**oberer Schwellenwert des 95 %-KI**	**Revers**		
0,38	0,31	0,45	Nein	Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel	INPUT
0,19	0,09	0,28	Ja	Vehikelgel vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	
0,28	0,14	0,43	Ja	Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %)	
Indirekter Schätzer: Behandlungen (1,4)					
Effektmaß: Risikodifferenz					
Schätzer: -0,09					**OUTPUT**
95 %-KI**: -0,277; 0,097**					
KI: Konfidenzintervall					

Die Anordnung der Therapieregime bei den direkten Vergleichen berücksichtigend (Revers nein, ja), liefert dies, beispielsweise für die RD, den indirekten Vergleich:

RD (Ingenolmebutat Gel, Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %)) = RD (Ingenolmebutat Gel, Vehikelgel) - RD (Hyaluronsäure Gel (2,5 %), Vehikelgel) - RD (Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), Hyaluronsäure Gel (2,5 %)), einschließlich des entsprechenden Konfidenzintervalls.

Existieren zu einem direkten Vergleich mehrere Studien, so wurden Meta-Analysen durchgeführt und die Ergebnisse (gewichtete Mittel) für die indirekten Vergleiche verwendet. Dies setzte aber voraus, dass die Studien bezüglich der betrachteten Endpunkte homogen sind. Statistische Homogenität wird durch einen kleinen I^2 Wert bzw. großen p-Wert für Cochran Q (Chi^2) angezeigt. Die Meta-Analysen wurden mit RevMan5.1 durchgeführt (Cochrane 2011).

Eine besondere Schwierigkeit der Analyse ist es, dass Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) in den existierenden RCTs mit der Trägersubstanz Hyaluronsäure Gel verglichen wurde. Wie beschrieben besitzt Hyaluronsäure eine eigene Wirksamkeit und kann daher nicht mit dem Vehikelgel von Ingenolmebutat Gel, das eher einem Placebo entspricht, gleichgesetzt werden. Eine direkte Vergleichsstudie des Vehikels von Ingenolmebutat Gel und Hyaluronsäure Gel (2,5 %) existiert nicht.

Wird für das Vehikelgel von Ingenolmebutat Gel eine Placebowirkung vorausgesetzt, so könnten ersatzweise placebokontrollierte Studien von Hyaluronsäure Gel (2,5%) ein Brückenkomparator sein. Allerdings nur dann, wenn die dort involvierten Patientenpopulationen vergleichbar mit Patientengruppen wären, die AK haben. Eine Literaturrecherche konnte jedoch keine entsprechende placebokontrollierte Studie zu Hyaluronsäure Gel (2,5%) identifizieren.

Aus diesem Grund wurde für den notwendigen Vergleich des Vehikelgels von Ingenolmebutat Gel und des Hyaluronsäure Gels (2,5 %) die folgende Methode angewendet: die entsprechenden Arme aus den jeweiligen Studien zu poolen und die gepoolten Werte zu vergleichen. Diese Form des unadjustierten Vergleichs hebt die Randomisierung auf und kann zu Verzerrungen führen. Da für das Vehikelgel von Ingenolmebutat Gel und das Hyaluronsäure Gel (2,5 %) jeweils 2 oder 3 Studien vorhanden sind, können sich die entstehenden Verzerrungen durch die Mittelwertbildung wieder aufheben. Dies ist nicht ideal, liefert aber bei der Datenlage die bestmöglichen Aussagen zum Vergleich des Vehikelgels von Ingenolmebutat Gel und des Hyaluronsäure Gels (2,5 %). Um mögliche Verzerrungen abzuschätzen, wurden umfangreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Rationale der Sensitivitätsanalysen fokussierte auf die Datenhomogenität der Endpunkte. Endpunkte von Studien, die in der Meta-Analyse nicht statistisch homogen sind (etwa $I^2 > 50$ % oder $p < 0,05$) sollten nicht gepoolt werden. Allerdings können auch kleinere Heterogenitäten den Vergleich von Vehikelgel und Hyaluronsäure Gel (2,5 %) durch Poolen der Studienarme, wie oben beschrieben, beeinflussen. Für die Sensitivitätsanalysen wurde daher ein strenger Maßstab angelegt, gemäß dem alle Endpunkte der Studien, die bei der Meta-Analyse nicht $I^2 = 0$ erreichen, getrennt ausgewertet wurden. Für jede der entstehenden Kombinationen von Studienarmen wurde für die Sensitivitätsanalyse der entsprechende Vergleichswert des Vehikelgels von Ingenolmebutat Gel und des Hyaluronsäure Gels (2,5 %) bestimmt und der zugehörige indirekte Vergleich durchgeführt (Kapitel 4.3.2.1.3).

Für Ingenolmebutat Gel wurden getrennt für Gesicht und Kopfhaut („Kopf“) (3 RCTs) und für Stamm und Extremitäten („Körper“) (2 RCTs) die Daten der Endpunkte extrahiert. Die Literaturrecherche nach Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für den indirekten Vergleich identifizierte 3 verblindete RCTs.

Ziel war es, möglichst gleiche Gruppen von behandelten Körperarealen aus dem jeweiligen Studienpool der beiden Präparate zu bilden. Für die überwiegende Anzahl der Endpunkte enthält der Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)-Studienpool (3 RCTs) jedoch keine Informationen zu den Lokalisationen Kopf oder Körper des jeweiligen Ingenolmebutat Gel Studienpools.

Daher wurden bei diesen Endpunkten zusätzlich die Studien für Kopf und Körper bei Ingenolmebutat Gel in einer Meta-Analyse zu Gruppen „Gesamt“ zusammengefasst ungeachtet der unterschiedlichen Dosierungen von Ingenolmebutat Gel für die verschiedenen Körperregionen.

Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen

Eine Prüfung auf Konsistenz der Ergebnisse im Netzwerk wurde nicht durchgeführt, da keine direkten Vergleiche zwischen Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vorlagen, die für eine Konsistenzprüfung herangezogen werden könnten.

Die eingeschlossenen RCTs wurden im Hinblick auf wichtige Eigenschaften wie Ein- und Ausschlusskriterien charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen systematischen Unterschieden untersucht, die die Ergebnisse des indirekten Vergleichs verzerren könnten.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle

randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
LP0041-03	nein	abgeschlossen	64 Tage	Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (Phase 1 und 2) oder wirkstofffreies Vehikelgel (Phase 2) intra- und interindividueller Vergleich, einmal täglich an zwei aufeinander-folgenden Tagen an den oberen Extremitäten, einer einarmigen Phase 1 folgt eine zweiarmige randomisierte, Vehikel-kontrollierte Parallelgruppenphase 2
LP0041-21	nein	laufend	18 Monate	Im Gesicht und auf der Kopfhaut: Kryotherapie gefolgt von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) oder Kryotherapie gefolgt von wirkstofffreiem Vehikelgel
LP0041-22	nein	laufend	Voraussichtlich 20 Monate	Im Gesicht und auf der Kopfhaut: 0,015 % Ingenolmebutat Gel oder wirkstofffreies Vehikelgel
LP0041-64	nein	laufend	Voraussichtlich 10 Monate	Gleichzeitige oder sequentielle Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und Ingenolmebutat Gel (0,05 %) auf 2 Flächen auf Gesicht und Kopfhaut bzw. Stamm und Extremitäten
LP0041-65	nein	laufend	Voraussichtlich ca. 24 Monate	Gleichzeitige oder sequentielle Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und Ingenolmebutat Gel (0,05 %) auf 2 Flächen auf Gesicht und Kopfhaut bzw. Stamm und Extremitäten

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LP0084-68	nein	laufend	Voraussichtlich 4 Monate	Unterarm: Ingenolmebutat Gel (0,05 %) oder Ingenolderivat in 3 verschiedenen Konzentrationen je an Tag 1 und 2
LP0085-1000	nein	laufend	Voraussichtlich 8 Monate	Steigende Konzentrationen von Ingenolmebutat Gel in drei verschiedenen Vehikelsubstanzen verglichen mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) auf dem Unterarm.
204332-004-00	nein	abgeschlossen	2 Monate	Stamm und Extremitäten: Bis zu 0,2 ml Ingenolmebutat Gel (0,01 %) oder wirkstofffreiesVehikel
PEP005-001	nein	abgeschlossen	8 Monate	Stamm, Extremitäten, im Gesicht und auf der Kopfhaut: Arm A: Behandlung an Tag 1 und 2 Arm B: Behandlung an Tag 1 und 8 Dosierung jeweils Ingenolmebutat Gel (0,0025 %, 0,01 %, 0,05 %) oder wirkstofffreies Vehikel
PEP005-006	nein	abgeschlossen	10 Monate	Stamm, Extremitäten und auf der Kopfhaut: Phase 1: Wirkstofffreies Vehikelgel an Tag 1, 2, und 3; Ingenolmebutat Gel (0,025 %) an Tag 1, 2, und 3; oder Wirkstofffreies Vehikelgel an Tag 1 und Ingenolmebutat Gel (0,05 %) an Tag 2 und 3 Phase 2: Wirkstofffreies Vehikelgel an Tag 1, 2, und 3; Wirkstofffreies Vehikelgel an Tag 1 und Ingenolmebutat Gel (0,05 %) an Tag 2 und 3; oder Ingenolmebutat Gel (0,05 %) an Tag 1, 2, und 3
PEP005-014	ja	abgeschlossen	6 Monate	Stamm und Extremitäten: Ingenolmebutat Gel (0,05 %) oder Wirkstofffreies Vehikelgel je an Tag 1 und 2
PEP005-015	nein	abgeschlossen	5 Monate	Im Gesicht und auf der Kopfhaut: Ingenolmebutat Gel (0,005 %, 0,01 %, 0,015 %) oder Wirkstofffreies Vehikelgel, je an Tag 1 und 2 oder Tag 1, 2 und 3

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
PEP005-016	ja	abgeschlossen	4 Monate	Im Gesicht und auf der Kopfhaut: Ingenolmebutat Gel (0,015 %) oder wirkstofffreies Vehikelgel, je an Tag 1, 2 und 3
PEP005-017	nein	abgeschlossen	3 Monate	Unterarm (100 cm^2): Ingenolmebutat Gel (0,05 %) oder wirkstofffreies Vehikelgel im Verhältnis 4:1 je an Tag 1 und 2
PEP005-025	ja	abgeschlossen	4 Monate	Im Gesicht und auf der Kopfhaut: Ingenolmebutat Gel (0,015 %) oder wirkstofffreies Vehikelgel, je an Tag 1, 2 und 3
PEP005-028	ja	abgeschlossen	4 Monate	Stamm und Extremitäten: Ingenolmebutat Gel (0,05 %) oder wirkstofffreies Vehikelgel, je an Tag 1 und 2

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-3 ist auf dem Stand vom 17. Dezember 2012.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
LP0041-03	A4 Diese Studie ist eine nicht randomisierte *open-label* Studie.
LP0041-21	A3 Diese Phase III Studie wurde noch nicht abgeschlossen; es liegen dementsprechend noch keine publizierten Ergebnisse/Auswertungen vor. Daher ist die Berücksichtigung dieser Daten nicht möglich. Der voraussichtliche Abschlusstermin ist September 2013 (last subject last visit)
LP0041-22	A3 Diese Phase III Studie wurde noch nicht abgeschlossen; es liegen dementsprechend noch keine publizierten Ergebnisse/Auswertungen vor. Daher ist die Berücksichtigung dieser Daten nicht möglich. Der voraussichtliche Abschlusstermin ist Dezember 2013.
LP0041-64	A3 Diese Phase IIIb Studie wurde noch nicht abgeschlossen; es liegen dementsprechend noch keine publizierten Ergebnisse/Auswertungen vor. Daher ist die Berücksichtigung dieser Daten nicht möglich. Die letzte Visite des letzen Patienten ist voraussichtlich November 2013.
LP0041-65	A3 Diese Phase IIIb Studie wurde noch nicht abgeschlossen; es liegen dementsprechend noch keine publizierten Ergebnisse/Auswertungen vor. Daher ist die Berücksichtigung dieser Daten nicht möglich. Der voraussichtliche Abschlusstermin ist Mitte 2014.
LP0084-68	A3 Diese Phase III Studie wurde noch nicht abgeschlossen; es liegen dementsprechend noch keine publizierten Ergebnisse/Auswertungen vor. Daher ist die Berücksichtigung dieser Daten nicht möglich. Der voraussichtliche Abschlusstermin ist Dezember 2013.
LP0085-1000	A3 Diese Phase II Studie wurde noch nicht abgeschlossen; es liegen dementsprechend noch keine publizierten Ergebnisse/Auswertungen vor. Daher ist die Berücksichtigung dieser Daten nicht möglich.
204332-004-00	A6 Dosierung des Ingenolmebutat Gel (0,01 %) entspricht nicht der laut Fachinformation anzuwendenden Dosierung, sondern ist mit 0,01 % angegeben.
PEP005-001	A9 Die Patientenzahl ist in den relevanten Therapiearmen zu klein und daher statistisch nicht aussagekräftig.
PEP005-006	A6 Dosierung des Ingenolmebutat Gel (0,025 %, 0,05 %) entspricht nicht der laut Fachinformation anzuwendenden Dosierung und Anwendungsart. Die Patienten erhielten entweder Ingenolmebutat Gel (0,025 %) oder Ingenolmebutat Gel (0,05 %) nach einem Tag Vehikelgel oder nach vorangegangener Behandlung mit unterschiedlichen Dosierungen.
PEP005-017	A9 Die Patientenzahl ist zu klein (N=16) und daher statistisch nicht aussagekräftig.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

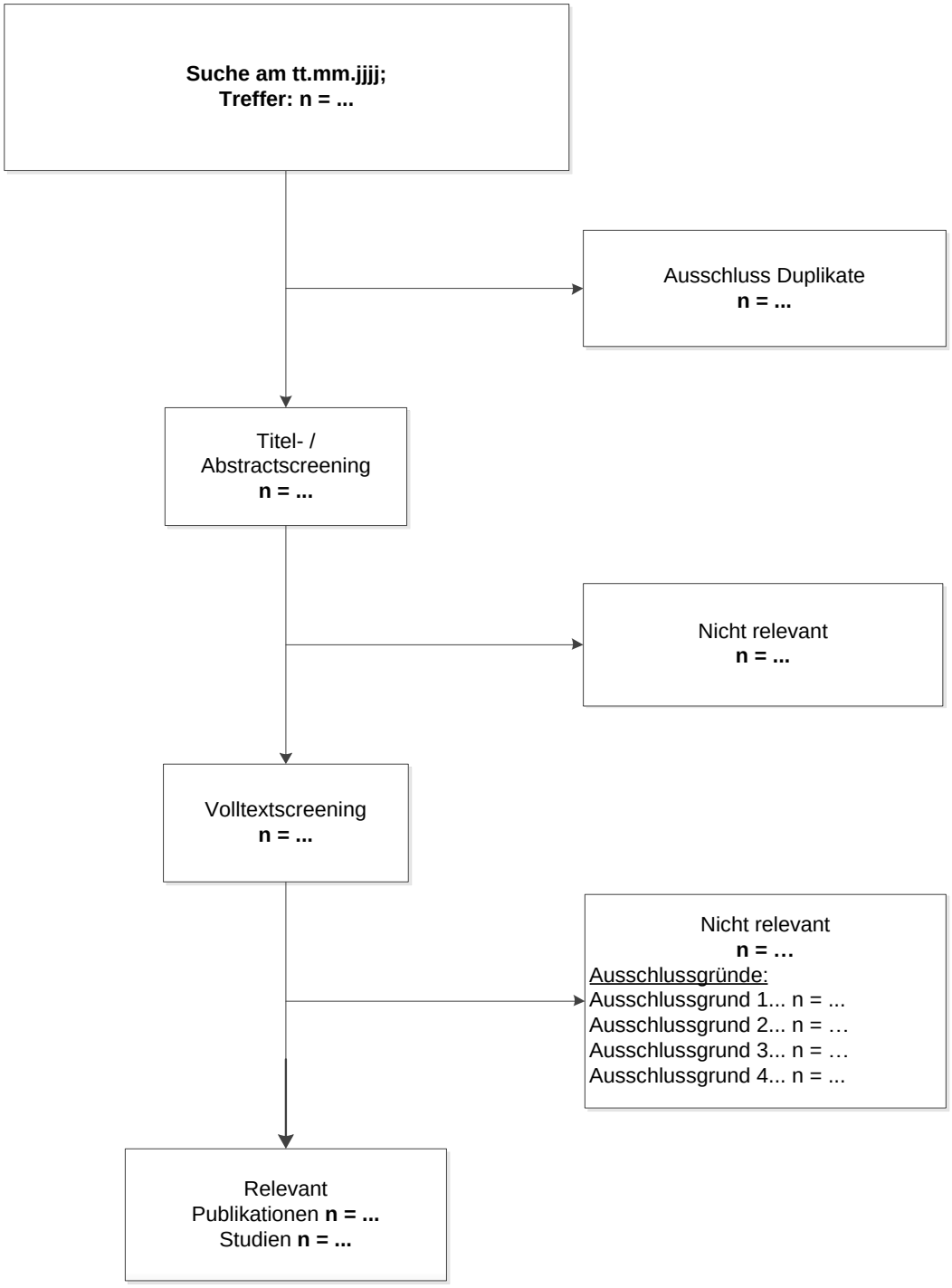


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da Ingenolmebutat Gel erstmals am 23.01.2012 in den USA zugelassen wurde, wurde an dieser Stelle keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
PEP005-014	clinicaltrials.gov [NCT00742391] (clinicaltrials.gov 2012a) Suchportal der WHO (WHO ICTRP 2012d)	ja	n.d.[b]
PEP005-015	clinicaltrials.gov [NCT00700063] (clinicaltrials.gov 2012e) Suchportal der WHO (WHO ICTRP 2012g)	ja	n.d.[b]
PEP005-016	clinicaltrials.gov [NCT00916006](clinicaltrials.gov 2012c) Suchportal der WHO (WHO ICTRP 2012e)	ja	n.d.[b]
PEP005-025	clinicaltrials.gov [NCT00915551] (clinicaltrials.gov 2012d) Suchportal der WHO (WHO ICTRP 2012f)	ja	n.d.[b]
PEP005-028	clinicaltrials.gov [NCT00942604] (clinicaltrials.gov 2012b) Suchportal der WHO (WHO ICTRP 2010)	ja	n.d.[b]

WHO: World Health Organization
[a:] Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
[b:] n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-

überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Vehikel-kontrollierte RCT						
Studien an Gesicht und Kopfhaut						
PEP005 -015	Nein	Ja	Nein	Ja (LEO Pharma 2009)	Ja clinicaltrials.gov (clinicaltrials. gov 2012e) Suchportal der WHO (WHO ICTRP 2012g)	Nein
PEP005 -016	Ja	Ja	Nein	Ja (LEO Pharma 2010d)	Ja clinicaltrials.gov [NCT00916006](cli nicaltrials. gov 2012c) Suchportal der WHO(WHO ICTRP 2012e)	Ja (Lebwohl 2012)
PEP005 -025	Ja	Ja	Nein	Ja (LEO Pharma 2010e)	Ja clinicaltrials.gov [NCT00915551](cli nicaltrials. gov 2012d) Suchportal der WHO(WHO ICTRP 2012f)	Ja (Lebwohl 2012)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Studien an Stamm und Extremitäten						
PEP005 -014	Ja	Ja	Nein	(LEO Pharma 2010c)	Ja clinicaltrials.gov [NCT00742391](clinicaltrials. gov 2012a) Suchportal der WHO(WHO ICTRP 2012d)	Ja (Lebwohl 2012)
PEP005 -028	Ja	Ja	Nein	Ja (LEO Pharma 2010f)	Ja clinicaltrials.gov [NCT00942604](clinicaltrials. gov 2012b) Suchportal der WHO(WHO ICTRP 2010)	Ja (Lebwohl 2012)
es liegt keine aktivkontrollierte Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor						

WHO: World Health Organization
[a] Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
[b] Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
[c] Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Tabelle 4-7 zu hinterlegen.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ crossover etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Vehikel-kontrolliert	männliche oder weibliche Patienten über 18 Jahre mit 4 bis 8 klinisch typischen, sichtbaren und diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines 25cm^2 großen Areals im Gesicht oder auf der Kopfhaut	**3 tägige Behandlung:** Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (n = 32) Ingenolmebutat Gel (0,01 %) (n = 34) Ingenolmebutat Gel (0,005 %) (n = 33) Wirkstofffreies Vehikelgel (n = 33) **2 tägige Behandlung:** Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (n = 33) Ingenolmebutat Gel (0,01 %) (n = 34) Ingenolmebutat Gel (0,005 %) (n = 33) Wirkstofffreies Vehikelgel (n = 33)	Behandlung: 2 oder 3 aufeinander folgende Tage; Nachbeobachtung bis Tag 57	USA, Australien 06/2008-10/2008	**Primärer Endpunkt**: vollständige Abheilungsrate an Tag 57 **Sekundärer Endpunkt**: partielle Abheilungsrate an Tag 57 **Zusätzliche Endpunkte**: prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen vollständige Abheilungsrate an Tag 15 und 29 partielle Abheilungsrate an Tag 15 und 29 Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen an Tag 1, 15, 29 und 57 **Sicherheitsendpunkte**: UEs, SUEs, lokale Hautreaktionen, lokale Nebenwirkungen der Haut: Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung , Compliance, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm **Patientenberichete Endpunkte:** Patientenzufriedenheit-TSQM Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ crossover etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studienbericht S.	21	21, 22	49	21	2	39, 41
PEP005-016	multizentrisch, randomisiert, parallel, doppelblind, Vehikel-kontrolliert	Männliche und weibliche Patienten über 18 Jahre mit 4 bis 8 klinisch typischen, sichtbaren und diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines 25cm^2 großen Areals im Gesicht oder auf der Kopfhaut	Ingenolmebutat Gel, (0,015 %) (n = 135) Wirkstofffreies Vehikelgel (n = 134)	Behandlung: 3 aufeinander folgende Tage; Nachbeobachtung bis Tag 57	USA, Australien 06/2009 - 09/2009	**Primärer Endpunkt**: vollständige Abheilungsrate an Tag 57 **Sekundärer Endpunkt**: partielle Abheilungsrate an Tag 57 **Zusätzliche Endpunkte**: prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen **Sicherheitsendpunkte**: UEs, SUEs, lokale Hautreaktionen, lokale Nebenwirkungen der Haut: Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung , Compliance, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm **Patientenberichete Endpunkte:** Patientenzufriedenheit-TSQM Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey
Studienbericht S.	19	19, 20	48	18, 19	48	35, 36, 45, 66
PEP005-025	multizentrisch, randomisiert, parallel, doppelblind, Vehikel-	Männliche und weibliche Patienten über 18 Jahre mit 4 bis 8 klinisch typischen, sichtbaren und	Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (n = 142) Wirkstofffreies Vehikelgel (n = 136)	Behandlung: 3 aufeinander folgende Tage; Nachbeobachtung bis Tag 57	USA, Australien 05/2009 - 09/2009	**Primärer Endpunkt**: vollständige Abheilungsrate an Tag 57 **Sekundärer Endpunkt**: partielle Abheilungsrate an Tag 57

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ crossover etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
	kontrolliert	diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines 25cm^2 großen Areals im Gesicht oder auf der Kopfhaut				**Zusätzliche Endpunkte**: prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen **Sicherheitsendpunkte**: UEs, SUEs, lokale Hautreaktionen, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm **Patientenberichete Endpunkte:** Patientenzufriedenheit-TSQM Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey
Studienbericht S.	18	18, 19	48	17, 18	48	35, 36, 45

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ crossover etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	multizentrisch, randomisiert, parallel, doppelblind, Vehikel-kontrolliert	Männliche und weibliche Patienten über 18 Jahre mit 4 bis 8 klinisch typischen, sichtbaren und diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines 25cm^2 großen Areals auf Körper oder Extremitäten	Ingenolmebutat Gel, 0,05 % (n = 126) Wirkstofffreies Vehikelgel (n = 129)	Behandlung: 2 aufeinander folgende Tage; Nachbeobachtung bis Tag 57	USA, Australien 09/2008 - 02/2009	**Primärer Endpunkt**: vollständige Abheilungsrate an Tag 57 **Sekundärer Endpunkt**: partielle Abheilungsrate an Tag 57 **Zusätzliche Endpunkte**: prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen **Sicherheitsendpunkte**: UEs, SUEs, lokale Hautreaktionen, lokale Nebenwirkungen der Haut: Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung , Compliance, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm **Patientenberichete Endpunkte:** Patientenzufriedenheit-TSQM Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey
Studienbericht S.	19	19	47	18, 19	47	32, 35, 36, 44
PEP005-028	multizentrisch, randomisiert, parallel, doppelblind, Vehikel-	Männliche und weibliche Patienten über 18 Jahre mit 4 bis 8 klinisch typischen, sichtbaren und	Ingenolmebutat Gel, 0,05 % (n = 100) Wirkstofffreies Vehikelgel	Behandlung: 2 aufeinander folgende Tage; Nachbeobachtung bis Tag 57	USA 07/2009 – 10/2009	**Primärer Endpunkt**: vollständige Abheilungsrate an Tag 57 **Sekundärer Endpunkt**: partielle Abheilungsrate an Tag 57

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ crossover etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
	kontrolliert	diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines 25cm^2 großen Areals auf Körper oder Extremitäten	(n = 103)			**Zusätzliche Endpunkte**: prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen **Sicherheitsendpunkte**: UEs, SUEs, lokale Hautreaktionen, lokale Nebenwirkungen der Haut: Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung , Compliance, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm **Patientenberichete Endpunkte:** Patientenzufriedenheit-TSQM Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey
Studienbericht S.	19	19	47	18, 19	47	35, 36, 32

nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**PEP005-Gruppe**	**Vehikelgruppe**	***Nachbeobachtung bei nicht vollständigem Verschwinden von therapiebedingten UEs***
Studien an Gesicht und Kopfhaut:			
PEP005-015*	Ingenolmebutat Gel 0,015 % Ingenolmebutat Gel (0,01 %) Ingenolmebutat Gel (0,005 %) einmal täglich an 2 oder 3 aufeinander folgenden Tagen	Wirkstofffreies Vehikelgel einmal täglich an 2 oder 3 aufeinander folgenden Tagen	Alle 7 bis 28 Tage bis Verschwinden der therapiebedingten UEs oder LSRs; alle 28 Tage bei veränderter Pigmentierung und/oder Narbenbildung im Vergleich zu Baseline bis zum Verschwinden oder bis max. 6 Monate nach Baseline oder wenn klinisch gesehen nicht mehr signifikant
Studienbericht S.	24	24	31, 33
PEP005-016	Ingenolmebutat Gel (0,015 %) einmal täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen	Wirkstofffreies Vehikelgel einmal täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen	Alle 7 bis 28 Tage bis Verschwinden der therapiebedingten UEs oder LSRs; alle 28 Tage bei veränderter Pigmentierung und/oder Narbenbildung im Vergleich zu Baseline bis zum Verschwinden oder bis max. 6 Monate nach Baseline oder wenn klinisch gesehen nicht mehr signifikant
Studienbericht S.	19	19	19
PEP005-025	Ingenolmebutat Gel (0,015 %) einmal täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen	Wirkstofffreies Vehikelgel einmal täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen	Alle 7 bis 28 Tage bis Verschwinden der therapiebedingten UEs oder LSRs; alle 28 Tage bei veränderter Pigmentierung und/oder Narbenbildung im Vergleich zu Baseline bis zum Verschwinden oder bis max. 6 Monate nach Baseline oder wenn klinisch gesehen nicht mehr signifikant
Studienbericht S.	18	18	18
Studien an Stamm und Extremitäten:			
PEP005-014	Ingenolmebutat Gel (0,05 %) einmal täglich an 2 aufeinander folgenden Tagen	Wirkstofffreies Vehikelgel einmal täglich an 2 aufeinander folgenden Tagen	Alle 7 bis 28 Tage bis Verschwinden der therapiebedingten UEs oder LSRs; alle 28 Tage bei veränderter Pigmentierung und/oder Narbenbildung im Vergleich zu Baseline bis zum Verschwinden oder bis max. 6 Monate nach Baseline oder wenn klinisch gesehen nicht mehr signifikant
Studienbericht S.	19	19	19
PEP005-028	Ingenolmebutat Gel (0,05 %) einmal täglich an 2 aufeinander folgenden Tagen	Wirkstofffreies Vehikelgel einmal täglich an 2 aufeinander folgenden Tagen	Alle 7 bis 28 Tage bis Verschwinden der therapiebedingten UEs oder LSRs; alle 28 Tage bei veränderter Pigmentierung und/oder Narbenbildung im Vergleich zu Baseline bis zum Verschwinden oder bis max. 6 Monate nach Baseline oder wenn klinisch gesehen nicht mehr signifikant
Studienbericht S.	22, 23	19	19

Studie	**PEP005-Gruppe**	**Vehikelgruppe**	***Nachbeobachtung bei nicht vollständigem Verschwinden von therapiebedingten UEs***
LSR: lokale Hautreaktion; UE: unerwünschtes Ereignis *Für das vorliegende Dossier wurden ausschließlich Patienten betrachtet, die mit Ingenolmebutat Gel in der zugelassenen Dosierung an 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder Vehikelgel behandelt wurden.			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	**Mittlere Dauer des Bestehens der nicht-HK/HT AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp [Typ: n (%)]**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche (n (%))**	**Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK (n (%))**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:								
PEP005-015*						[Anzahl: n (%)]		
Ingenolmebutat Gel	32	67,2 (±10,1)	12,5/87,5	n.a.	I: 9 (28,1) II: 14 (43,8) III: 6 (18,8) IV: 3 (9,4) V: 0 VI: 0	4-6: 24 (75,0) 7-8: 8 (25,0)	Gesicht: 24 (75,0) Kopfhaut: 8 (25,0)	Nicht erfasst
Wirkstofffreies Vehikelgel	33	69,3 (±10,7)	15,2/84,8		I: 3 (9,1) II: 14 (42,4) III: 12 (36,4) IV: 4 (12,1) V: 0 VI: 0	4-6: 26 (78,8) 7-8: 7 (21,2)	Gesicht: 25 (75,8) Kopfhaut: 8 (24,2)	Nicht erfasst
Studienbericht S.	50	50	50		50	52	51	28
PEP005-016						[Anzahl: n (%)]		
Ingenolmebutat Gel	135	63,5 (±10,5)	14,1/85,9	n.a.	I: 24 (17,8) II: 58 (43,0) III: 44 (32,6) IV: 9 (6,7) V: 0 VI: 0	4: 27 (20,0) 5: 36 (26,7) 6: 28 (20,7) 7: 27 (20,0) 8: 17 (12,6)	Gesicht: 109 (80,7) Kopfhaut: 26 (19,3)	Keine Vorbehandlung: 16 (11,8) Kryotherapie: 111 (82,2) Kürettage: 17 (12,6) Dermabrasion: 2 (1,5) Chemisches Peeling: 3 (2,2) Laserbehandlung: 2 (1,5)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	**Mittlere Dauer des Bestehens der nicht-HK/HT AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp [Typ: n (%)]**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche (n (%))**	**Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK (n (%))**
								5-Fluorouracil: 26 (19,3) Imiquimod: 7 (5,2) Diclofenac: 2 (1,5) Photodynamische Therapie: 8 (5,9) Retinoide: 8 (5,9) Andere[3]: 5 (3,7)
Wirkstofffreies Vehikelgel	134	63,0 (±10,0)	10,4/89,6	n.a.	I: 16 (11,9) II: 53 (39,6) III: 59 (44,0) IV: 6 (4,5) V: 0 VI: 0	4: 32 (23,9) 5: 44 (32,8) 6: 35 (26,1) 7: 15 (11,2) 8: 8 (6,0)	Gesicht: 109 (81,3) Kopfhaut: 25 (18,7)	Keine Vorbehandlung: 23 (17,2) Kryotherapie: 108 (80,6) Kürettage: 14 (10,4) Dermabrasion: 0 Chemisches Peeling: 2 (1,5) Laserbehandlung: 1 (0,7) 5-Fluorouracil: 25 (18,7) Imiquimod: 15 (11,2) Diclofenac: 2 (1,5) Photodynamische Therapie: 9 (6,7) Retinoide: 8 (6,0) Andere: 7 (5,2)
Studienbericht S.	53	53	53		53	54	54	148

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **(Jahre)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Mittlere Dauer des Bestehens der nicht-HK/HT AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp [Typ: n (%)]**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche (n (%))**	**Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK (n (%))**
PEP005-025						[Anzahl: n (%)]		
Ingenolmebutat Gel	142	64,8 (±11,2)	17,6/82,4	n.a.	I: 27 (19,0) II: 65 (45,8) III: 40 (28,2) IV: 10 (7,0) V: 0 VI: 0	4: 21 (14,8) 5: 39 (27,5) 6: 28 (19,7) 7: 27 (19,0) 8: 27 (19,0)	Gesicht: 111 (78,2) Kopfhaut: 31 (21,8)	Keine Vorbehandlung[1]: 25 (17,6) Kryotherapie: 112 (78,9) Kürettage: 30 (21,1) Dermabrasion: 1 (0,7) Chemisches Peeling: 4 (2,8) Laserbehandlung: 3 (2,1) 5-Fluorouracil: 29 (20,4) Imiquimod: 18 (12,7) Diclofenac: 3 (2,1) Photodynamische Therapie: 4 (2,8) Retinoide: 0 Andere[3]: 5 (3,5)
Wirkstofffreies Vehikelgel	136	65,0 (±10,1)	17,6/82,4	n.a.	I: 18 (13,2) II: 59 (43,4) III: 52 (38,2) IV: 7 (5,1) V: 0 VI: 0	4: 25 (18,4) 5: 35 (25,7) 6: 29 (21,3) 7: 21 (15,4) 8: 26 (19,1)	Gesicht: 111 (81,6) Kopfhaut: 25 (18,4)	Keine Vorbehandlung[1]: 12 (8,8) Kryotherapie: 119 (87,5) Kürettage: 29 (21,3) Dermabrasion: 0 Chemisches Peeling: 0 Laserbehandlung: 3 (2,2) 5-Fluorouracil: 27 (19,9) Imiquimod: 16 (11,8) Diclofenac: 6 (4,4) Photodynamische Therapie: 10 (7,4) Retinoide: 1 (0,7)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	**Mittlere Dauer des Bestehens der nicht-HK/HT AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp [Typ: n (%)]**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche (n (%))**	**Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK (n (%))**
								Andere: 7 (5,1)
Studienbericht S.	52	52	52		52	53	53	146
Studien an Stamm und Extremitäten:								
PEP005-014								
Ingenolmebutat Gel	126	67,3 (±10,6)	31,7/68,3	117,6	I: 26 (20,6) II: 69 (54,8) III: 21 (16,7) IV: 10 (7,9) V: 0 VI: 0	5,6 (Durchschnitt)	Handrücken: 25 (19,8) Arm: 84 (66,7) Schulter: 0 Brust: 9 (7,1) Rücken: 2 (1,6) Bein: 6 (4,8)	Keine Vorbehandlung[2]: 17 (13,5) Kryotherapie: 97 (77,0) Kürettage: 12 (9,5) Dermabrasion: 0 Chemisches Peeling: 0 Laserbehandlung: 0 5-Fluorouracil: 27 (21,4) Imiquimod: 14 (11,1) Diclofenac: 9 (7,1) Photodynamische Therapie: 2 (1,6) Retinoide: 1 (0,8) Ingenolmebutat Gel: 4 (3,2) Andere: 10 (7,9)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **(Jahre)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Mittlere Dauer des Bestehens der nicht-HK/HT AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp [Typ: n (%)]**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche (n (%))**	**Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK (n (%))**
Wirkstofffreies Vehikelgel	129	66,9 (±9,9)	43,4/ 56,6	128,3	I: 31 (24,0) II: 73 (56,6) III: 21 (16,3) IV: 4 (3,1) V: 0 VI: 0	5,5 (Durchschnitt)	Handrücken: 29 (22,5) Arm: 82 (63,6) Schulter: 2 (1,6) Brust: 8 (6,2) Rücken: 3 (2,3) Bein: 5 (3,9)	Keine Vorbehandlung[2]: 20 (15,5) Kryotherapie: 99 (76,7) Kürettage: 14 (10,9) Dermabrasion: 0 Chemisches Peeling: 1 (0,8) Laserbehandlung: 0 5-Fluorouracil: 30 (23,3) Imiquimod: 17 (13,2) Diclofenac: 8 (6,2) Photodynamische Therapie: 8 (6,2) Retinoide: 2 (1,6) Ingenolmebutat Gel: 6 (4,7) Andere: 7 (5,4)
Studienbericht S.	55	55	55	120	55	56	56	57

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	**Mittlere Dauer des Bestehens der nicht-HK/HT AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp [Typ: n (%)]**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche (n (%))**	**Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK (n (%))**
PEP005-028						[Anzahl: n (%)]		
Ingenolmebutat Gel	100	65,3 (±10,2)	41,0/59,0	n.a.	I: 26 (26,0) II: 36 (36,0) III: 31 (31,0) IV: 5 (5,0) V: 2 (2,0) VI: 0	4: 37 (37,0) 5: 25 (25,0) 6: 20 (20,0) 7: 6 (6,0) 8: 12 (12,0)	Handrücken: 28 (28,0) Arm: 59 (59,0) Schulter: 2 (2,0) Brust: 5 (5,0) Rücken: 3 (3,0) Bein: 3 (3,0)	Keine Vorbehandlung[1]: 20 (20,0) Kryotherapie: 73 (73,0) Kürettage: 12 (12,0) Dermabrasion: 0 Chemisches Peeling: n.a. Laserbehandlung: 2 (2,0) 5-Fluorouracil: 23 (23,0) Imiquimod: 7 (7,0) Diclofenac: 0 (0) Photodynamische Therapie: 2 (2,0) Retinoide: 1 (1,0) Andere[3]: 8 (8, 0)
Wirkstofffreies Vehikelgel	103	64,9 (±10,7)	34,0/66,0	n.a.	I: 24 (23,3) II: 45 (43,7) III: 27 (26,2) IV: 7 (6,8) V: 0 (0) VI : 0	4: 27 (26,2) 5: 21 (20,4) 6: 26 (25,2) 7: 15 (14,6) 8: 14 (13,6)	Handrücken: 27 (26,2) Arm: 67 (65,0) Schulter: 1 (1,0) Brust: 3 (2,9) Rücken: 0 (0) Bein: 5 (4,9)	Keine Vorbehandlung[1]: 14 (13,6) Kryotherapie: 79 (76,7) Kürettage: 20 (19,4) Dermabrasion: 1 (1,0) Chemisches Peeling: n.a. Laserbehandlung: 3 (2,9) 5-Fluorouracil: 26 (25,2) Imiquimod: 15 (14,6) Diclofenac: 3 (2,9) Photodynamische Therapie: 6 (5,8) Retinoide: 2 (1,9)

Studie Gruppe	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	**Mittlere Dauer des Bestehens der nicht-HK/HT AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp [Typ: n (%)]**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche (n (%))**	**Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK (n (%))**
								Andere[3]: 5 (4,9)
Studienbericht S.	51	51	51		51	52	52	53

n.a. nicht angegeben; nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; w: weiblich; m: männlich;
[1] wurde nach Gesamtanzahl – Patienten mit jeglicher Behandlung berechnet;
[2] beinhaltet auch Patienten ohne AK Vorgeschichte;
[3] beinhaltet Ingenolmebutat Gel;
*Für das vorliegende Dossier wurden ausschließlich Patienten betrachtet, die mit Ingenolmebutat Gel in der zugelassenen Dosierung an 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder Vehikelgel behandelt wurden.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es können jeweils die Studien an Gesicht und Kopfhaut (PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025) und die beiden Studien an Stamm und Extremitäten (PEP005-014 und PEP005-028) zusammengefasst werden.

Studien an Gesicht und Kopfhaut – PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025:

Alle Studien, die Patienten zur Behandlung ihrer nicht-HK/HT AK Läsionen im Gesicht und auf der Kopfhaupt einschlossen, waren multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Studien. Nach einer bis zu 2 Wochen dauernden Screening Phase, in der Patienten hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien untersucht wurden, wurden geeignete Studienpatienten im Verhältnis 1:1 für die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) oder Vehikelgel randomisiert. In der Studie PEP005-015 wurden darüber hinaus noch zwei weitere Behandlungsarme untersucht, in denen Ingenolmebutat Gel in einer Konzentration von 0,01 % oder 0,005 % angewendet wurde.

Eine Gewichtung von 80 % für Behandlung im Gesicht und 20 % für die Behandlung auf der Kopfhaut wurde auf Basis epidemiologischer Daten vorgegeben, um repräsentativ für die Zielpopulation zu sein. Die Behandlung erfolgte zu Hause durch den Patient an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. In Studie PEP005-015 erfolgte zudem eine Randomisierung in Patientengruppen, die an nur zwei aufeinanderfolgenden Tagen eine Behandlung erhielten. Für das vorliegende Dossier wurden ausschließlich Patienten betrachtet, die mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) in der zugelassenen Dosierung an 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder Vehikelgel behandelt wurden.

Nach Abschluss der dreitägigen Behandlung erfolgte die Beobachtung der Patienten bis zum Tag 57. Untersuchungen von Sicherheitsparametern erfolgten an Tag 4, 8, 15, 29 und 57 (Ende der Studie). Untersuchungen zur Wirksamkeit erfolgten bei Baseline und an Tag 57. Patientenzufriedenheit wurde an Tag 57 und gesundheitsbezogene Lebensqualität an Tag 8, 29 und 57 erfasst. Falls Patienten bei Studienabschluss therapiebedingte UEs oder LSRs an Tag 57 aufwiesen, erfolgten weitere Untersuchungen alle 7 bis 28 Tage bis die therapiebedingten UEs oder LSRs zurückgegangen oder klinisch stabil waren.

Insgesamt wurden 612 männliche und weibliche Patienten über 18 Jahre aus 72 Zentren in den USA und Australien ausgewertet. Die Patienten hatten 4 bis 8 klinisch typische, sichtbare und diskrete nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines 25 cm^2 großen Areals im Gesicht oder auf der Kopfhaut.

Die demographischen und Baselinecharakteristika wie Alter, Geschlecht, mittlere Dauer des Bestehens der nicht-HK/HT AK, Fitzpatrick Hauttyp, Anzahl Läsionen im Behandlungsfeld, Lokalisation der Behandlungsfläche und Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK waren vergleichbar.

Studien an Stamm und Extremitäten - PEP005-014 und PEP005-028:

Diese Studien waren multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Studien. Die Patienten wurden 1:1 für die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) oder Vehikelgel randomisiert. Die Behandlung erfolgte zu Hause durch den Patient an den Tagen 1 und 2. Folgevisiten zur Untersuchung von Sicherheitsparametern erfolgten an Tag 3, 8, 15, 29 und 57 (Ende der Studie). Untersuchungen zur Wirksamkeit erfolgten bei Baseline und an Tag 57. Patientenzufriedenheit wurde an Tag 57 und gesundheitsbezogene Lebensqualität an Tag 8, 29 und 57 erfasst. Untersuchungen nach Abschluss der Studie waren alle 7 bis 28 Tage vorgesehen, falls die Patienten noch therapiebedingte UEs oder LSRs an Tag 57 aufwiesen. Diese Patienten wurden weiter beobachtet bis die UEs oder LSRs zurückgegangen oder klinisch nicht mehr signifikant waren. Patienten mit stärker veränderter Pigmentierung und/oder Narbenbildung als an Baseline wurden alle 28 Tage weiter beobachtet, bis die Veränderungen verschwunden waren oder bis 6 Monate nach Baseline.

Insgesamt wurden 458 männliche und weibliche Patienten über 18 Jahre aus 37 Zentren in den USA und Australien ausgewertet. Die Patienten hatten 4 bis 8 klinisch typische, sichtbare und diskrete nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines 25 cm^2 großen Areals auf Körper oder Extremitäten.

Die demographischen und Baselinecharakteristika aus beiden Studien wie Alter, Geschlecht, mittlere Dauer des Bestehens der nicht-HK/HT AK, Fitzpatrick Hauttyp, Anzahl Läsionen im Behandlungsfeld, Lokalisation der Behandlungsfläche und Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK waren vergleichbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver-zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Studien an Gesicht und Kopfhaut:							
PEP005-015	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-016	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-025	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:							
PEP005-014	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-028	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025:

Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte doppelblinde Studien mit niedrigem Verzerrungspotential. Die Randomisierung wurde mit Hilfe eines Interactive Voice Response /Interactive Web Response (Interaktives web-basiertes Spracherkennungsprogramm) (IVR/IWR) Systems vorgenommen und sowohl Patienten als auch Behandler waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit verblindet, da die Studienmedikation in einheitlichen Behältnissen verpackt war. Eine Zwischenanalyse war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt. Relevante Änderungen am Studiendesign und den geplanten Endpunkten wurden nicht vorgenommen. Zudem haben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergeben: alle im Protokoll geplanten Endpunkte wurden im Ergebnisteil ausführlich und den Vorgaben des Protokolls entsprechend berichtet. Der Endpunkt „prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK“ wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, erhöht das Verzerrungspotential aber nicht, weil er lediglich die Endpunkte „vollständige“ und „partielle Abheilungsrate“ in der Aussage ergänzt. Die für die Einstufung wesentlichen Aspekte weisen auf eine hohe methodische Qualität der Studie hin.

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 und Studie PEP005-028:

Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte doppelblinde Studien mit niedrigem Verzerrungspotential. Die Randomisierung wurde mit Hilfe eines Interactive Voice Response /Interactive Web Response (IVR/IWR) Systems vorgenommen und sowohl Patienten als auch Behandler waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit verblindet, da die Studienmedikation in einheitlichen Behältnissen verpackt war. Eine Zwischenanalyse war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt. Relevante Änderungen am Studiendesign und den geplanten

Endpunkten wurden nicht vorgenommen. Zudem haben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergeben: alle im Protokoll geplanten Endpunkte wurden im Ergebnisteil ausführlich und den Vorgaben des Protokolls entsprechend berichtet. Der Endpunkt „prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK“ wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, erhöht das Verzerrungspotential aber nicht, weil er lediglich die Endpunkte „vollständige“ und „partielle Abheilungsrate“ in der Aussage ergänzt. Die für die Einstufung wesentlichen Aspekte weisen auf eine hohe methodische Qualität der Studie hin.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Vollständige Abheilungsrate**	**Partielle Abheilungsrate**	**prozentuale Reduktion von nicht-HK/HT AK**	**Abheilungsdauer**	**Anwendungsdauer**	**UEs**	**Lokale Hautreaktionen**	**lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen, Narbenbildung)**	**Patientenzufriedenheit (TSQM)**	**Lebensqualität (Skindex-16)**	**Rezidivrate**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:											
PEP005-015	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
PEP005-016	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
PEP005-025	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Studien an Stamm und Extremitäten:											
PEP005-014	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
PEP005-028	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein

nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1.1 **Vollständige Abheilungsrate – RCT**

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunkts vollständige Abheilungsrate

Studie	**Operationalisierung**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und 57 vorgenommen. In Studie PEP005-015 fand die Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen zusätzlich an Tag 15 und 29 statt. Hierbei wurde die Untersuchung durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Vorgabe war, dass derselbe Dermatologe alle Untersuchungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei demselben Patienten und bei möglichst allen Patienten eines Studienzentrums vornehmen sollte. Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde am Tag der Erstbehandlung vor der Behandlung durchgeführt, um die Anzahl der bei der Screening Visite festgestellten nicht-HK/HT AK Läsionen in dem markierten Behandlungsbereich zu bestätigen. An Tag 57 wurde erneut eine klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen in dem Behandlungsbereich vorgenommen, um die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen mit Baseline zu vergleichen (weiterhin vorhanden oder verschwunden) und um das Vorhandensein neu auftauchender AK Läsionen zu untersuchen. Die vollständige Abheilungsrate wurde definiert als der Anteil der Patienten, die an Tag 57 keine klinisch sichtbaren nicht-HK/HT AK Läsionen im Behandlungsbereich mehr hatten.
Studienbericht jeweils S. 27, 28, 35	
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-014/ PEP005-028	Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und 57 vorgenommen. Hierbei wurde die Untersuchung durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Vorgabe war, dass derselbe Dermatologe alle Untersuchungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei demselben Patienten und bei möglichst allen Patienten eines Studienzentrums vornehmen sollte. Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde am Tag der Erstbehandlung vor der Behandlung durchgeführt, um die Anzahl der bei der Screening Visite festgestellten nicht-HK/HT AK Läsionen in dem markierten Behandlungsbereich zu bestätigen. An Tag 57 wurde erneut eine klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen in dem Behandlungsbereich vorgenommen, um die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen mit Baseline zu vergleichen (weiterhin vorhanden oder verschwunden) und um das Vorhandensein neu auftauchender AK Läsionen zu untersuchen. Die vollständige Abheilungsrate wurde definiert als der Anteil der Patienten, die an Tag 57 keine klinisch sichtbaren nicht-HK/HT AK Läsionen im Behandlungsbereich mehr hatten.
Studienbericht jeweils S. 29, 30, 35	
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständige Abheilungsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ergibt sich für den Endpunkt vollständige Abheilungsrate ein Hinweis auf niedriges Verzerrungspotential.

Der primäre Endpunkt vollständige Abheilungsrate wurde verblindet erhoben. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt und es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. Somit liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt vollständige Abheilungsrate ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt vollständige Abheilungsrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Gesicht und Kopfhaut)

Studie	**Gesamt** **n/N (%)** **[95 %-KI]**		**p-Wert**	**Gesicht** **n/N (%)** **[95 %-KI]**		**p-Wert**	**Kopfhaut** **n/N (%)** **[95 %-KI]**		**p-Wert**
PEP005-015									
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	16/32 (50,0)	[32,7;67,3]	< 0,001[b]	13/24 (54,2)	[34,2;74,1]	< 0,001[b]	3/8 (37,5)	[4,0;71,1]	0,569
Vehikelgel	3/33 (9,1)	[0,0;18,9]		2/25 (8,0)	[0,0;18,6]		1/8 (12,5)	[0,0;35,4]	
	Studienbericht S. 230, 231, 232								
PEP005-016									
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	50/135 (37,0) [28,9; 45,8]		< 0,001[a]	46/109 (42,2) [32,8; 52,0]		< 0,001[b]	4/26 (15,4) [4,4; 34,9]		0,110[b]
Vehikelgel	3/134 (2,2) [0,5; 6,4]			3/109 (2,8) [0,6; 7,8]			0/25 [0,0; 13,7]		
	Studienbericht S. 57								
PEP005-025									
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	67/142 (47,2) [38,8; 55,7]		< 0,001[a]	58/111 (52,3) [42,6; 61,8]		< 0,001[b]	9/31 (29,0) [14,2; 48,0]		0,031[b]
Vehikelgel	7/136 (5,1) [2,1; 10,3]			6/111 (5,4) [2,0; 11,4]			1/25 (4,0) [0,1; 20,4]		
	Studienbericht S. 56								

KI: Konfidenzintervall; Konfidenzintervalle wurden mittels der exakten binomialen Verteilung berechnet (Clopper-Pearson).
[a] p-Wert nach dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Analysegebiet. p-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.
[b] p-Wert nach dem Fisher's Exact Test im Vergleich der Behandlungsgruppen. p-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Stamm und Extremitäten)

Studie	**Gesamt**		**Arm**		**Handrücken**		**Brust**		**Andere [a]**	
	n/N (%) [95 %-KI]	**p-Wert**	**n/N (%) [95 %-KI] [b]**	**p-Wert**	**n/N (%) [95 %-KI] [b]**	**p-Wert**	**n/N (%) [95 %-KI] [b]**	**p-Wert**	**n/N (%) [95 %-KI] [b]**	**p-Wert**
PEP005-014										
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	35/126 (27,8) [20,2; 36,5]	< 0,0001[c]	22/84 (26,2) [17,2; 36,9]	< 0,001[ef]	4/25 (16,0) [4,5; 36,1]	0,040[ef]	8/9 (88,9) [51,8; 99,7]	0,003[ef]	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]	1,000[ef]
Vehikelgel	6/129 (4,7) [1,7; 9,9]		4/82 (4,9) [1,3; 12,0]		0/29 [0; 11,9]		1/8 (12,5) [0,3; 52,7]		1/10 (10,0) [0,2; 44,5]	
	Studienbericht S. 60									
PEP005-028										
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	42/100 (42,0) [32,2; 52,3]	< 0,001[d]	27/59 (45,8) [32,7; 59,2]	< 0,001[e]	6/28 (21,4) [8,3; 41,0]	0,023[e]	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]	1,000[e]	6/8 (75,0) [34,9; 96,8]	0,103[e]
Vehikelgel	5/103 (4,9) [1,6; 11,0]		3/67 (4,5) [0,9; 12,5]		0/27 [0; 12,8]		1/3 (33,3) [0,8; 90,6]		1/6 (16,7) [0,4; 64,1]	
	Studienbericht S. 56									

KI = Konfidenzintervall
[a] Schulter, Rücken und Beine
[b] Konfidenzintervalle wurden mittels der exakten binomialen Verteilung berechnet (Clopper-Pearson).
[c] p-Wert für den Unterschied vom Cochran-Mantel-Haenszel Test, kontrolliert nach anatomischer Lokalisation.
[d] p-Wert nach dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Analysegebiet. p-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.
[e] p-Wert nach dem Fisher's Exact Test im Vergleich der Behandlungsgruppen. p-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.
[f] Werte nicht dem Studienbericht entnommen, sondern separat berechnet.

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen:

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025

Die Sensitivitätsanalysen zu den Studien PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025 unterstützen die Ergebnisse zur primären Effektivitätsanalyse.

In der Studie PEP005-015 zeigte die Sensitivitätsanalyse (Auswertung durch Fisher's Exact Test anstelle von CMH) ähnliche Ergebnisse wie die primäre Auswertung. In der Studie PEP005-016 waren 5 Patienten ohne eine Erhebung am Tag 57 und 7 Patienten (1 Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und 6 Vehikelgel) hatten eine Erhebung vor Tag 50 oder nach Tag 85. Der p-Wert des Vergleichs lag bei $p < 0{,}001$ mit 36,3 % (49/135) in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 2,2 % (3/134) in der Vehikelgruppe. In der Studie PEP005-025 wurden 2 Patienten aus der Vehikelgruppe außerhalb des erlaubten Zeitfensters bewertet. Der p-Wert des Vergleichs lag bei $p < 0{,}001$ mit 47,2 % (67/142) in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 5,1 % (7/136) in der Vehikelgruppe.

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 Studie PEP005-028

Die Sensitivitätsanalysen zu den Studien PEP005-014 und PEP005-028 unterstützen die Ergebnisse zur primären Effektivitätsanalyse.

In der Studie PEP005-014 zeigte die Sensitivitätsanalyse mit Hilfe eines multiplen Imputationsverfahren bei der ITT Population, dass die vollständige Abheilungsrate bei 28 % in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe lag und bei 5 % in der Vehikelgruppe (95 %-KI [15 %, 32 %]; $p < 0{,}0001$). Die Sensitivitätsanalyse mit der Population aller randomisierten Patienten mit Daten zu nicht-HK/HT AK Läsionen an Tag 1 und an Tag 57 zeigte in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe eine vollständige Abheilungsrate von 29 % vs. 5 % in der Vehikelgruppe (95 %-KI [15 %, 33 %]; $p < 0{,}0001$) und in der Sensitivitätsanalyse mit der PP Population einen Wert von 28 % vs. 5 % in der Vehikelgruppe (95 %-KI [14 %, 32 %]; $p < 0{,}0001$)

In der Studie PEP005-028 wurden 6 Patienten außerhalb des erlaubten Zeitfensters bewertet und in der Sensitivitätsanalyse als Patienten ohne vollständige Abheilung gewertet. Der p-Wert des Vergleichs lag bei $p < 0{,}001$ mit 41,0 % (41/100) in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe vs. 4,9 % (5/103) in der Vehikelgruppe.

Zusammenfassung

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025

Der Breslow-Day Test wurde vor der Primäranalyse durchgeführt. Er zeigte keine signifikante Site-by-treatment Interaktion (p = 0,574 (Studie PEP005-016) bzw. 0,306 (Studie PEP005-025), Studie PEP005-015 keine Angabe).

Bei der Anwendung im Gesicht wurde durch die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) eine statistisch signifikant höhere vollständige Abheilungsrate als in der Vergleichsgruppe erreicht. In der Studie PEP005-025 war das Ergebnis bei Patienten, die nicht-HK/HT AK Läsionen auf der Kopfhaut behandelten ebenfalls signifikant höher. In der Studie PEP005-015 und PEP005-016 war die vollständige Abheilungsrate der behandelten nicht-HK/HT AK Läsionen auf der Kopfhaut in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe numerisch höher für Läsionen auf der Kopfhaut, jedoch war der Unterschied hier aufgrund kleiner Patientenzahlen nicht signifikant.

Insgesamt war die vollständige Abheilungsrate in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe auf dem 5 %-Signifikanzniveau statistisch signifikant höher (Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe: 50,0 % für Studie PEP005-015, 37,0 % für Studie PEP005-016 bzw. 47,2 % für Studie PEP005-025 und Vehikelgruppe: 9,1 %, 2,2 % bzw. 5,1 %, jeweils p < 0,001). Die Sensitivitätsanalyse unterstützt diese Ergebnisse.

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 Studie PEP005-028

Der Breslow-Day Test wurde vor der Primäranalyse durchgeführt. Er zeigte keine signifikante site-by-treatment Interaktion (p = 0,579, Studie PEP005-028). Die vollständige Abheilungsrate war in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe auf dem 5 %-Signifikanzniveau statistisch signifikant höher (27,8 % für Studie PEP005-014 bzw. 42,0 % für Studie PEP005-028) als im Vergleich zur Vehikelgruppe (4,7 % bzw. 4,9 %, jeweils p < 0,001). Die Sensitivitätsanalyse unterstützt diese Ergebnisse. Entsprechend war die vollständige Abheilungsrate in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe auch signifikant höher bei Läsionen an Arm und Handrücken im Vergleich zur Vehikelgruppe. In der Studie PEP005-014 war das Ergebnis für Brust ebenfalls signifikant höher. Für die anderen Gruppen war die vollständige Abheilungsrate in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe numerisch höher, jedoch waren die Unterschiede hier aufgrund von kleinen Patientenzahlen nicht signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die

Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da zu den eingeschlossenen Studien gepoolte Analysen aus den zugrundeliegenden Patientendaten vorliegen, werden diese aufgrund ihrer höheren Aussagekraft anstelle von Meta-Analysen dargestellt.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Gesicht und Kopfhaut)

Studie	**Gesamt**			**Gesicht**			**Kopfhaut**		
	n/N (%)	**[95 %-KI]**	**p-Wert[a]**	**n/N (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**n/N (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025									
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	133/309 (43,0)	[37,4; 48,8]	n.a.	117/244 (48,0)	[41,5;54,4]	<0,001	16/65 (24,6)	[14,8;36,9]	<0,001
Vehikelgel	13/303 (4,3)	[2,3; 7,2]		11/245 (4,5)	[2,3;7,9]		2/58 (3,4)	[0,4;11,9]	
(LEO Pharma 2011a; LEO Pharma 2010b) S. 129; S. 86, 87									

n.a. nicht vorhanden; KI: Konfidenzintervall; Konfidenzintervalle wurden mittels der exakten binomialen Verteilung berechnet (Clopper-Pearson).
[a] p-Werte wurden mittels logistischer Regression mit Behandlung, Studie und anatomischer Lokalisation berechnet.
[b] p-Wert nach dem Fisher's Exact Test im Vergleich der Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Stamm und Extremitäten)

Studie	**Gesamt**			**Arm**			**Handrücken**			**Andere[a]**		
	n/N (%)	**[95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**n/N (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[c]**	**n/N (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[c]**	**n/N (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
PEP005-014 und PEP005-028												
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	77/266 (34,1)	[27,9; 40,6]	< 0,001	49/142 (34,5)	[26,7; 42,9]	< 0,001	10/54 (18,5)	[9,3;31,4]	< 0,001	18/30 (60,0)	[40,6; 77,3]	< 0,001
Vehikelgel	11/232 (4,7)	[2,4; 8,3]		7/149 (4,7)	[1,9; 9,4]		0/56 (0)	[0,0; 6,4]		4/27 (14,8)	[4,2; 33,7]	
(LEO Pharma 2011a) S. 135, 173-175												

KI: Konfidenzintervall; n.a: nicht vorhanden; Konfidenzintervalle wurden mittels der exakten binomialen Verteilung berechnet (Clopper-Pearson).
[a] Schulter, Rücken, Beine und Brust
[b] p-Werte wurden mittels logistischer Regression mit Behandlung, Studie und anatomischer Lokalisation berechnet
[c] p-Wert nach dem Fisher's Exact Test im Vergleich der Behandlungsgruppen.

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025

Ein logistisches Regressionsmodell mit Behandlung, anatomischer Lokalisation und Studie als unabhängige Variablen wurde für die kombinierten Phase 3 Studien (PEP005-016 und PEP005-025) durchgeführt. Es wurde untersucht, ob es Interaktionen zwischen Studie und Behandlung oder anatomische Lokalisation und Behandlung gab. Die Ergebnisse zeigen, dass es in diesem Regressionsmodell keine Hinweise darauf gibt ($p \geq 0{,}592$). Der Behandlungseffekt blieb signifikant ($p < 0{,}001$). Die Ergebnisse für die kontrollierten Phase 3 und Phase 2 Studien (PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025) zeigten dasselbe.

Die vollständige Abheilungsrate der Studie PEP005-016 war geringer als die der Studien PEP005-015 und PEP005-025. Es konnte kein Grund dafür identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Trotzdem konnte gezeigt werden, dass in allen drei Studien die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) signifikant besser und klinisch bedeutsam war im Vergleich zum Vehikelgel.

Die Analyse der gepoolten Studienpopulationen zeigt einen konsistenten Behandlungseffekt. 43,0 % der Patienten der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe erreichten vollständige Abheilung im Vergleich zu 4,3 % der Patienten der Vehikelgruppe ($p < 0{,}001$).

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 Studie PEP005-028

Das gleiche logistische Regressionsmodell mit Behandlung, anatomischer Lokalisation und Studie als unabhängige Variablen wurde für die kombinierten Phase 3 Studien (PEP005-014 and PEP005-028) durchgeführt. Es wurde untersucht, ob es Interaktionen zwischen Studie und Behandlung oder anatomische Lokalisation und Behandlung gab. Die Ergebnisse zeigen, dass es in diesem Regressionsmodell keine Hinweise darauf gibt ($p \geq 0{,}356$). Der Behandlungseffekt blieb signifikant ($p < 0{,}001$).

Die vollständige Abheilungsrate der Studie PEP005-014 war geringer als die der Studie PEP005-028. Es konnte kein Grund dafür identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Trotzdem konnte gezeigt werden, dass in beiden Studien die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) signifikant besser und klinisch bedeutsam war im Vergleich zum Vehikelgel.

Die Analyse der gepoolten Studienpopulationen zeigt einen konsistenten Behandlungseffekt. 34 % der Patienten der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe erreichten vollständige Abheilung im Vergleich zu 5 % der Patienten der Vehikelgruppe ($p < 0{,}001$).

4.3.1.3.1.2 **Partielle Abheilungsrate – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts partielle Abheilungsrate

Studie	**Operationalisierung**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und Tag 57 vorgenommen. In Studie PEP005-015 fand die Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen zusätzlich an Tag 15 und 29 statt. Hierbei wurde die Untersuchung durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Vorgabe war, dass derselbe Dermatologe alle Untersuchungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei demselben Patienten und bei möglichst allen Patienten eines Studienzentrums vornehmen sollte. Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde am Tag der Erstbehandlung vor der Behandlung durchgeführt, um die Anzahl der bei der Screening Visite festgestellten nicht-HK/HT AK Läsionen in dem markierten Behandlungsbereich zu bestätigen. An Tag 57 wurde erneut eine klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen in dem Behandlungsbereich vorgenommen, um die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen mit Baseline zu vergleichen (weiterhin vorhanden oder verschwunden) und um das Vorhandensein neu auftauchender AK Läsionen zu untersuchen. Die partielle Abheilungsrate wurde definiert als der Anteil der Patienten, die an Tag 57 eine mindestens 75 %-ige Reduktion der Anzahl der klinisch sichtbaren nicht-HK/HT AK Läsionen im Behandlungsbereich im Vergleich zu Baseline hatten.
Quelle Studienbericht S. 27, 28, 35	
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-014/ PEP005-028	Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und Tag 57 vorgenommen. Hierbei wurde die Untersuchung durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Vorgabe war, dass derselbe Dermatologe alle Untersuchungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei demselben Patienten und bei möglichst allen Patienten eines Studienzentrums vornehmen sollte. Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde am Tag der Erstbehandlung vor der Behandlung durchgeführt, um die Anzahl der bei der Screening Visite festgestellten nicht-HK/HT AK Läsionen in dem markierten Behandlungsbereich zu bestätigen. An Tag 57 wurde erneut eine klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen in dem Behandlungsbereich vorgenommen, um die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen mit Baseline zu vergleichen (weiterhin vorhanden oder verschwunden) und um das Vorhandensein neu auftauchender AK Läsionen zu untersuchen. Die partielle Abheilungsrate wurde definiert als der Anteil der Patienten, die an Tag 57 eine mindestens 75 %-ige Reduktion der Anzahl der klinisch sichtbaren nicht-HK/HT AK Läsionen im Behandlungsbereich im Vergleich zu Baseline hatten.
Quelle Studienbericht S.: 27- 30, 35	
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für partielle Abheilungsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ergibt sich für den Endpunkt partielle Abheilungsrate ein Hinweis auf niedriges Verzerrungspotential.

Der Endpunkt partielle Abheilungsrate wurde verblindet erhoben. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt und es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. Damit liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt partielle Abheilungsrate ist somit als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt partielle Abheilungsrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für partielle Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Gesicht und Kopfhaut)

Studie	**Gesamt** **n (%)** **[95 %-KI]**	**p-Wert**	**Gesicht** **n (%)** **[95 %-KI]**	**p-Wert**	**Kopfhaut** **n (%)** **[95 %-KI]**	**p-Wert**
PEP005-015						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	23/32 (71,9) [56,3; 87,5]	< 0,001[b]	18/24 (75,0) [57,7; 92,3]	< 0,001[b]	5/8 (62,5) [29,0; 96,1]	0,119[b]
Vehikelgel	4/33 (12,1) [1,0; 23,3]		3/25 (12,0) [0,0; 24,7]		1/8 (12,5) [0,0; 35,4]	
	Studienbericht S. 238, 239, 240					
PEP005-016						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	81/135 (60,0) [51,2; 68,3]	< 0,001[a]	75/109 (68,8) [59,2; 77,3]	< 0,001[b]	6/26 (23,1) [9,0; 43,6]	0,099[b]
Vehikelgel	9/134 (6,7) [3,1; 12,4]		8/109 (7,3) [3,2; 14,0]		1/25 (4,0) [0,1; 20,4]	
	Studienbericht S. 58					
PEP005-025						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	96/142 (67,6) [59,2; 75,2]	< 0,001[a]	82/111 (73,9) [64,7; 81,8]	< 0,001[b]	14/31 (45,2) [27,3; 64,0]	< 0,001[b]
Vehikelgel	11/136 (8,1) [4,1; 14,0]		10/111 (9,0) [4,4; 15,9]		1/25 (4,0) [0,1; 20,4]	
	Studienbericht S. 57					

KI: Konfidenzintervall; Konfidenzintervalle wurden mittels der exakten binomialen Verteilung berechnet (Clopper-Pearson).
[a] p-Wert nach dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Analysegebiet. p-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.
[b] p-Wert nach dem Fisher's Exact Test im Vergleich der Behandlungsgruppen. p-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für partielle Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Stamm und Extremitäten)

Studie	**Gesamt** **n/N (%)** **[95 %-KI]**	**p-Wert**	**Arm** **n/N (%)** **[95 %-KI]** [b]	**p-Wert**	**Handrücken** **n/N (%)** **[95 %-KI]** [b]	**p-Wert**	**Brust** **n/N (%)** **[95 %-KI]** [b]	**p-Wert**	**Andere** [a] **n/N (%)** **[95 %-KI]** [b]	**p-Wert**
PEP005-014										
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	56/126 (44,4) [35,6; 53,6]	< 0,0001[c]	40/84 (47,6) [36,6; 58,8]	< 0,001[ef]	6/25 (24,0) [9,4; 45,1]	0,007[ef]	8/9 (88,9) [51,8; 99,7]	0,003[ef]	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]	0,558[ef]
Vehikelgel	9/129 (7,0) [3,2; 12,8]		7/82 (8,5) [3,50; 16,8]		0/29 [0; 11,9]		1/8 (12,5) [0,3; 52,6]		1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	
	Studienbericht S. 62									
PEP005-028										
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	55/100 (55,0) [44,7; 65,0]	< 0,001[d]	36/59 (61,0) [47,4; 73,5]	< 0,001[e]	9/28 (32,1) [15,9; 52,4]	0,012[e]	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]	0,464[e]	6/8 (75,0) [34,9; 96,8]	0,103[e]
Vehikelgel	7/103 (6,8) [2,8; 13,5]		4/67 (6,0) [1,7; 14,6]		1/27 (3,7) [0,1; 19,0]		1/3 (33,3) [0,8; 90,6]		1/6 (16,7) [0,4; 64,1]	
	Studienbericht S. 57									

KI: Konfidenzintervall
[a] Schulter, Rücken und Beine
[b] Konfidenzintervalle wurden mittels der exakten binomialen Verteilung berechnet (Clopper-Pearson).
[c] p-Wert für den Unterschied vom Cochran-Mantel-Haenszel Test, kontrolliert nach anatomischer Lokalisation.
[d] p-Wert nach dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Analysegebiet. p-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.
[e] p-Wert nach dem Fisher's Exact Test im Vergleich der Behandlungsgruppen. p-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.
[f] Werte nicht dem Studienbericht entnommen, sondern separat berechnet.

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen:

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025

Zu diesen Studien wurden keine Sensitivitätsanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 Studie PEP005-028

Für diesen Endpunkt wurden ausschließlich in der Studie PEP005-014 Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse mit Hilfe eines multiplen Imputationsverfahren bei der ITT Population ergab, dass die partielle Abheilungsrate bei 46 % in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe lag und bei 7 % in der Vehikelgruppe ([95 %-KI: 29 %, 48 %]; p < 0,0001). Die Sensitivitätsanalyse mit der Population aller randomisierten Patienten mit Daten zu nicht-HK/HT AK Läsionen an Tag 1 und an Tag 57 zeigte in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe eine partielle Abheilungsrate von 47 % vs. 7 % in der Vehikelgruppe (95 %-KI [30 %, 50 %]; p < 0,0001) und in der Sensitivitätsanalyse mit der PP Population war die beobachtete partielle Abheilungsrate 45 % vs. 8 % in der Vehikelgruppe ([95 %-KI: 27 %, 48 %]; p < 0,0001).

Zusammenfassung:

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025

Bei der Anwendung im Gesicht wurde durch die Behandlung mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) eine statistisch signifikant höhere partielle Abheilungsrate als in der Vergleichsgruppe erreicht (71,9 % für Ingenolmebutat in der Studie PEP005-015, 60,0 % für Studie PEP005-016 bzw. 67,6 % für Studie PEP005-025 vs. 12,1 %, 6,7 % bzw. 8,1 % in der Vehikelgruppe, jeweils p < 0,001). In der Studie PEP005-025 war das Ergebnis bei Patienten, die nicht-HK/HT AK Läsionen auf der Kopfhaut behandelten, ebenfalls signifikant höher. In der Studie PEP005-015 und PEP005-016 war die partielle Abheilungsrate der behandelten nicht-HK/HT AK Läsionen auf der Kopfhaut in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe numerisch höher für Läsionen auf der Kopfhaut, jedoch war der Unterschied hier aufgrund kleiner Patientenzahlen nicht signifikant.

Insgesamt war die partielle Abheilungsrate in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe auf dem 5 %-Signifikanzniveau statistisch signifikant höher.

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 und Studie PEP005-028

Die partielle Abheilungsrate am Tag 57 für alle anatomischen Stellen war auf dem 5 %-Signifikanzniveau statistisch signifikant höher in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe (44,4 % für Studie PEP005-014 bzw. 55,0 % für Studie PEP005-028) im Vergleich zur Vehikelgruppe (7,0 % bzw. 6,8 %, jeweils $p < 0,001$). Entsprechend war die partielle Abheilungsrate am Tag 57 in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe statistisch signifikant höher bei Läsionen an Arm ($p < 0,001$ (beide Studien) und Handrücken ($p = 0,007$ bzw. 0,012). In der Studie PEP005-014 war ebenfalls das Ergebnis für Brust signifikant höher. Für die anderen Gruppen war die partielle Abheilungsrate in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe numerisch höher, jedoch waren die Unterschiede hier aufgrund kleiner Patientenzahlen nicht signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da zu den eingeschlossenen Studien gepoolte Analysen aus den zugrundeliegenden Patientendaten vorliegen, werden diese aufgrund ihrer höheren Aussagekraft anstelle von Meta-Analysen dargestellt.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für partielle Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Gesicht und Kopfhaut)

Studie	**Gesamt**		**Gesicht**		**Kopfhaut**	
	n/N (%) [95 %-KI]	**p-Wert**	**n/N (%) [95 %-KI]**	**p-Wert**	**n/N (%) [95 %-KI]**	**p-Wert**
PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	200/309 (64,7) [59,1;70,1]	n.a.	175/244 (71,7) [65,6; 77,3]	<0,001	25/65 (38,5) [26,7; 51,4]	<0,001
Vehikelgel	24/303 (7,9) [5,1;11,6]		21/245 (8,6) [5,4; 12,8]		3/58 (5,2) [1,1; 14,4]	
(LEO Pharma 2010b) S. 48, S. 86, S. 87						
KI: Konfidenzintervall; n.a: nicht angegeben; Konfidenzintervalle wurden mittels der exakten binomialen Verteilung berechnet (Clopper-Pearson). p-Werte wurden mittels logistischer Regression kontrolliert für Behandlung, Studie und anatomischer Lokalisation berechnet.						

Tabelle 4-23: Ergebnisse für partielle Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Stamm und Extremitäten)

Studie	**Gesamt**		**Arm**		**Handrücken**		**Andere[a]**	
	n (%) **[95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**n/N (%)** **[95 %-KI]**	**p-Wert[c]**	**n/N (%)** **[95 %-KI]**	**p-Wert[c]**	**n/N (%)** **[95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
PEP005-014 und PEP005-028								
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 226)	111 (49,1) [42,4; 55,8]	< 0,001	75/142* (52,8) [44,3; 61,2]	< 0,001	16/54* (29,6) [18,0; 43,6]	< 0,001	20/30 (66,7) [47,2; 82,7]	< 0,001
Vehikelgel (N = 232)	16 (6,9) [4,0; 11,0]		11/149 (7,4) [3,7; 12,8]		1/56 (1,8) [0,0; 9,6]		4/27 (14,8) [4,2; 33,7]	
(LEO Pharma 2011a) S. 135, 173-175								

KI: Konfidenzintervall; Konfidenzintervalle wurden mittels der exakten binomialen Verteilung berechnet (Clopper-Pearson).
[a] Schulter, Rücken, Beine und Brust
[b] p-Werte wurden mittels logistischer Regression mit Behandlung, Studie und anatomischer Lokalisation berechnet
[c] p-Wert nach dem Fisher's Exact Test im Vergleich der Behandlungsgruppen.
*Diese Zahlen weichen um je einen Patienten von den Daten der Tabelle 4-21 ab, die Ursache konnte nicht festgestellt werden.

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025

Ein logistisches Regressionsmodell mit Behandlung, anatomischer Lokalisation und Studie als unabhängige Variablen wurde für die kombinierten Phase 3 Studien (PEP005-016 and PEP005-025) durchgeführt. Es wurde untersucht, ob es Interaktionen zwischen Studie und Behandlung oder anatomische Lokalisation und Behandlung gab. Die Ergebnisse zeigen, dass es in diesem Regressionsmodell keine Hinweise darauf gibt ($p \geq 0{,}592$). Der Behandlungseffekt blieb signifikant ($p < 0{,}001$). Die Ergebnisse für die kontrollierten Phase 3 und Phase 2 Studien (PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025) zeigten dasselbe.

Die Analyse der gepoolten Studienpopulationen zeigt einen konsistenten Behandlungseffekt. 64,7 % der Patienten der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe erreichten partielle Abheilung (75 %) im Vergleich zu 7,9 % der Patienten der Vehikelgruppe ($p < 0{,}001$).

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 Studie PEP005-028

Das gleiche logistische Regressionsmodell mit Behandlung, anatomischer Lokalisation und Studie als unabhängige Variablen wurde für die kombinierten Phase 3 Studien (PEP005-014 and PEP005-028) durchgeführt. Es wurde untersucht, ob es Interaktionen zwischen Studie und Behandlung oder anatomische Lokalisation und Behandlung gab. Die Ergebnisse zeigen, dass es in diesem Regressionsmodell keine Hinweise darauf gibt ($p \geq 0{,}356$). Der Behandlungseffekt blieb signifikant ($p < 0{,}001$).

Die Analyse der gepoolten Studienpopulationen zeigt einen konsistenten Behandlungseffekt. 49,1 % der Patienten der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe erreichten partielle Abheilung (75 %) im Vergleich zu 6,9 % der Patienten der Vehikelgruppe ($p < 0{,}001$).

4.3.1.3.1.3 Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen

Studie	Operationalisierung
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und Tag 57 vorgenommen. In Studie PEP005-015 fand die Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen zusätzlich an Tag 15 und 29 statt. Hierbei wurde die Untersuchung durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Vorgabe war, dass derselbe Dermatologe alle Untersuchungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei demselben Patienten und bei möglichst allen Patienten eines Studienzentrums vornehmen sollte. Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde am Tag der Erstbehandlung vor der Behandlung durchgeführt, um die Anzahl der bei der Screening Visite festgestellten nicht-HK/HT AK Läsionen in dem markierten Behandlungsbereich zu bestätigen. An Tag 57 wurde erneut eine klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen in dem Behandlungsbereich vorgenommen, um die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen mit Baseline zu vergleichen (weiterhin vorhanden oder verschwunden) und um das Vorhandensein neu auftauchender AK Läsionen zu untersuchen. Die prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde definiert als prozentuale Veränderung der Anzahl an nicht-HK/HT AK Läsionen an Tag 57 im Vergleich zur Baseline.
Studienbericht S. 27-29, 35	
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-014/ PEP005-028	Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und Tag 57 vorgenommen. Hierbei wurde die Untersuchung durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Vorgabe war, dass derselbe Dermatologe alle Untersuchungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei demselben Patienten und bei möglichst allen Patienten eines Studienzentrums vornehmen sollte. Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde am Tag der Erstbehandlung vor der Behandlung durchgeführt, um die Anzahl der bei der Screening Visite festgestellten nicht-HK/HT AK Läsionen in dem markierten Behandlungsbereich zu bestätigen. An Tag 57 wurde erneut eine klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen in dem Behandlungsbereich vorgenommen, um die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen mit Baseline zu vergleichen (weiterhin vorhanden oder verschwunden) und um das Vorhandensein neu auftauchender AK Läsionen zu untersuchen. Die prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde definiert als prozentuale Veränderung der Anzahl an nicht-HK/HT AK Läsionen an Tag 57 im Vergleich zur Baseline.
Studienbericht S. 27- 30, 35	
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ergibt sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen ein Hinweis auf niedriges Verzerrungspotential.

Der Endpunkt prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde verblindet erhoben. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

Der Endpunkt prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, was eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bedingen könnte. Er erhöht das Verzerrungspotential aber nicht, weil er lediglich die Endpunkte vollständige und partielle Abheilungsrate durch eine zusätzliche Darstellung in der Aussage ergänzt. Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. Damit liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen ist somit als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt prozentuale Veränderung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Gesicht und Kopfhaut)

Studie	**Gesamt**		**Gesicht**		**Kopfhaut**	
	n/N	**Mittlere Veränderung % (SD)**	**n/N**	**Mittlere Veränderung % (SD)**	**n/N**	**Mittlere Veränderung % (SD)**
PEP005-015*						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	26/32	-78,0 (27,8)	19/24	-80,0 (29,1)	7/8	-72,7 (25,4)
Vehikelgel	33/33	-21,6 (35,1)	25/25	-20,1 (34,7)	8/8	-26,0 (38,5)
Studienbericht S.	63, 244-246					
PEP005-016						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	131/135	-72,6 (32,0)	107/109	-77,7 (29,0)	24/26	-50,1 (35,5)
Vehikelgel	133/134	-16,4 (31,5)	108/109	-14,7 (31,3)	25/25	-23,6 (31,8)
Studienbericht S.	59					
PEP005-025						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	142/142	-72,8 (35,7)	111/111	-77,7 (32,8)	31/31	-55,0 (40,3)
Vehikelgel	136/136	-12,7 (32,5)	111/111	-13,7 (33,5)	25/25	-8,6 (28,3)
Studienbericht S.	58					

SD: Standardabweichung; ITT: Intention to treat
* keine Daten der ITT-Population vorhanden, Daten der per protocol Population dargestellt

Tabelle 4-27: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Stamm und Extremitäten)

Studie	**Gesamt**		**Arm**		**Handrücken**		**Brust**		**Andere** [a]	
	n/N	**Mittlere Veränderung [%] (SD)**	**n/N**	**Mittlere Veränderung [%] (SD)**	**n/N**	**Mittlere Veränderung [%] (SD)**	**n/N**	**Mittlere Veränderung [%] (SD)**	**n/N**	**Mittlere Veränderung [%] (SD)**
PEP005-014										
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	120/126	-60,4 (36,3)	79/84	-63,4 (33,8)	25/25	-45,5 (37,6)	9/9	-88,9 (33,3)	7/8	-44,5 (39,2)
Vehikelgel	128/129	-19,3 (30,5)	82/82	-21,2 (31,1)	29/29	-11,2 (24,0)	8/8	-20,0 (38,5)	9/10	-27,3 (36,7)
Studienbericht S.	64, 209-211, 214									
PEP005-028										
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	100/100	-68,3 (35,1)	59/59	-73,0 (32,6)	28/28	-49,9 (37,9)	5/5	-84,0 (26,1)	8/8	-87,8 (23,4)
Vehikelgel	101/103	-11,9 (28,3)	66/67	-11,3 (27,3)	26/27	-8,1 (23,1)	3/3	-33,3 (57,7)	6/6	-25,0 (41,8)
Studienbericht S.	58, 179-183									

SD: Standardabweichung
[a] Schulter, Rücken, Bein

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, Studie PEP005-016 und Studie PEP005-025

Die mittlere prozentuale Reduktion der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen im Vergleich zur Baseline für alle anatomischen Stellen lag in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe bei 78,0 % für Studie PEP005-015, bei 72,6 % für Studie PEP005-016, bzw. bei 72,8 % in der Studie PEP005-025 vs. 21,6 %, 16,4 % bzw. 12,7 % in der Vehikelgruppe. Entsprechend war die mittlere prozentuale Reduktion der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe auch höher bei Läsionen im Gesicht im Vergleich zur Vehikelgruppe. Die mittlere prozentuale Reduktion der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen auf der Kopfhaut war in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe auch höher, jedoch war die Differenz zwischen der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und der Vehikelgruppe geringer (72,7 vs. 26,0; 50,1 % vs. 23,6 % bzw. 55,0 % vs. 8,6 %).

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 und Studie PEP005-028

Die mittlere prozentuale Reduktion der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen im Vergleich zur Baseline für alle anatomischen Stellen lag in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe bei 60,4 % in der Studie PEP005-014 bzw. bei 68,3 % in der Studie PEP005-028 vs. 19,3 % bzw. 11,9 % in der Vehikelgruppe. Entsprechend war die mittlere prozentuale Reduktion der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe auch höher bei Läsionen am Arm im Vergleich zur Vehikelgruppe. Die mittlere prozentuale Reduktion der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen auf Handrücken, Brust und anderen Lokalisationen war in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe auch höher, jedoch war die Differenz zwischen der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe und der Vehikelgruppe unterschiedlich (Handrücken: 45,5 % vs. 11,2 % bzw. 49,9 % vs. 8,1 %; Brust: 88,9 % vs. 20,0 % bzw. 84,0 % vs. 33,3 %; andere: 44,5 % vs. 27,3 % bzw. 87,8 % vs. 25,0 %).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Ergebnisse der Studien PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025 und PEP005-014 und PEP005-028 für die prozentualen Veränderungen in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zusammengefasst.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analysen für Studien an Gesicht und Kopfhaut)

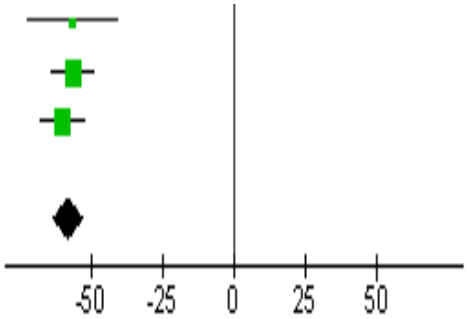
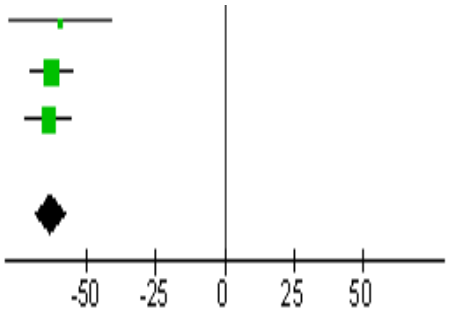
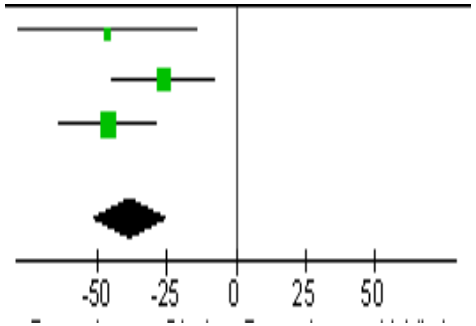
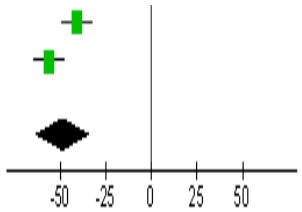
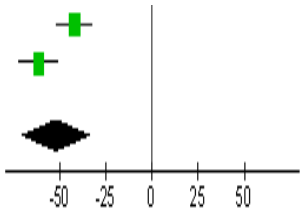
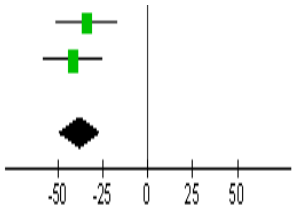
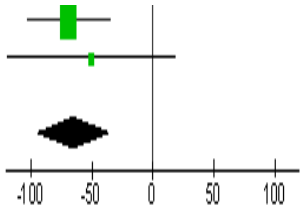
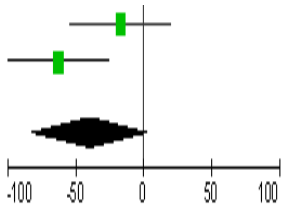
Studie	**Gesamt**		**Gesicht**		**Kopfhaut**	
	N	**Mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der nicht HK/HTAK - Läsionen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der nicht HK/HTAK - Läsionen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der nicht HK/HTAK - Läsionen [95 %-KI]**
PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	299	-57,88 [-63,12; -52,65]	237	-63,14 [-68,79; -57,49]	62	-38,42 [-52,40; -24,44]
Vehikelgel	302		244		58	
Forest-Plots	 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Zugunsten von Vehikelgel	
Heterogenität	Tau²=0,00; Chi²=0,51; df=2 (P=0,77); I²=0%; Z=21,67 (P<0,001)		Tau²=0,00; Chi²=0,15; df=2 (P=0,93); I²=0%; Z=21,90 (P<0,001)		Tau²=33,20; Chi²=2,53; df=2 (P=0,28); I²=21%; Z=5,39 (P<0,001)	
KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-29: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analysen für Studien an Stamm und Extremitäten)

Studie	**Gesamt**		**Arm**		**Handrücken**		**Brust**		**Andere[a]**	
	N	**Mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der nicht HK/HTAK - Läsionen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der nicht HK/HTAK - Läsionen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der nicht HK/HTAK - Läsionen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der nicht HK/HTAK - Läsionen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der nicht HK/HTAK - Läsionen [95 %-KI]**
PEP005-014 und PEP005-028										
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	220	-48,68 [-63,68; -33,69]	143	-51,85 [-70,96; -32,74]	53	-38,17 [-50,09; -26,24]	14	-65,29 [-96,11; -34,47]	15	-40,10 [-84,79; 4,58]
Vehikelgel	229		148		55		11		15	
Forest-Plots	 Zugunsten von Ingenol-mebutat Gel (0,05 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenol-mebutat Gel (0,05 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenol-mebutat Gel (0,05 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenol-mebutat Gel (0,05 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenol-mebutat Gel (0,05 %) Zugunsten von Vehikelgel	
Heterogenität	Tau²=97,80; Chi²=6,08; df=1 (P=0,01); I²=84%; Z=6,36 (P<0,001)		Tau²=162,77; Chi²=6,95; df=1 (P=0,008); I²=86%; Z=5,32 (P<0,001)		Tau²=0,00; Chi²=0,38; df=1 (P=0,54); I²=0%; Z=6,27 (P<0,001)		Tau²=0,00; Chi²=0,21; df=1 (P=0,64); I²=0%; Z=4,15 (P<0,001)		Tau²=675,27; Chi²=2,85; df=1 (P=0,09); I²=65%; Z=1,76 (P<0,08)	

Studie	**Gesamt**		**Arm**		**Handrücken**		**Brust**		**Andere[a]**	
	N	**Mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der nicht HK/HTAK - Läsionen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der nicht HK/HTAK - Läsionen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der nicht HK/HTAK - Läsionen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der nicht HK/HTAK - Läsionen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der nicht HK/HTAK - Läsionen [95 %-KI]**

KI: Konfidenzintervall
[a] Schulter, Rücken und Beine

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen im Bezug auf die prozentuale Veränderungen der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen eine konsistente Verbesserung zugunsten Ingenolmebutat Gel (0,015 %) im Vergleich zum Vehikelgel: (mittlere Differenz -57,88 [95 %-KI: -63,12; -52,65]). Dieser Effekt war bei allen Behandlungsgebieten statistisch signifikant und homogen (p > 0,2 für alle Behandlungsgebiete) (Tabelle 4-28).

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 Studie PEP005-028

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen eine größere prozentuale Abnahme der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen für die Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe: (mittlere Differenz -48,68 [95 %-KI: -63,68; -33,69]). Dieser Effekt war konsistent in allen Behandlungsgebieten, bis auf die Regionen Schultern, Rücken und Beine: (mittlere Differenz -40,10 [95 %-KI -84,79; 4,58]), bei denen der Effekt die statistische Signifikanz nicht erreichte. Der Effekt zwischen den Studien war lediglich für die Bereiche Handrücken und Brust homogen (I < 50 %, p > 0,2) und für alle anderen Bereiche heterogen (p < 0,2) aber gleichgerichtet (Tabelle 4-29). Es konnte kein Grund für diese Heterogenität identifiziert werden, da die Studienprotokolle in beiden Studien sehr ähnlich sind.

4.3.1.3.1.4 **Abheilungsdauer – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Bei dem Endpunkt Abheilungsdauer handelt es sich nicht um einen im Studienprotokoll oder –bericht vordefinierten Endpunkt, sondern er wird abgeleitet aus den Daten zur vollständigen Abheilungsrate.

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Abheilungsdauer

Studie	Operationalisierung
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025/ PEP005-014/ PEP005-028/	Die Berechnung der vollständigen Abheilungsraten zum Zeitpunkt t nach Sonnenberg (Sonnenberg 1993)erfolgt folgendermaßen: r(t): Ereignisrate bis zum Zeitpunkt t (wird als konstant angenommen) p: Wahrscheinlichkeit, bis zum Zeitpunkt t ein Ereignis zu haben Es gilt: $p = 1 - \exp[r(t) * t]$ Wenn eine Wahrscheinlichkeit für einen Zeitraum $t_1 \neq t$ bekannt ist und die Rate für diese Zeit berechnet werden soll gilt: $$r(t_1) = -\frac{\ln(1-p)}{t_1}$$ Damit kann die Umrechnung für die Raten in den Studien zu Ingenolmebutat Gel und die Bestimmung des relativen Verhältnisses in drei Stufen erfolgen: Umrechnung der Raten aus den Metaanalysen der klinischen Studien in Raten pro Tag: $r_{p1} = -LN\{1-[1-EXP(-r_{P57}/57)]\}$ Umrechnung der Tages-Raten in eine Rate für den gewünschten Zeitpunkt Für 57 Tage: $r_{P57} = r_{P57}$ Für 120 Tage: $r_{P120} = -LN\{1-[1-EXP(-r_{P57}/57*120)]\}$

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abheilungsdauer in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Abheilungsdauer beruht auf dem Endpunkt vollständige Abheilungsrate und wird deshalb auf der Grundlage dessen Erhebung bewertet.

Auf Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ergibt sich für den Endpunkt Abheilungsdauer ein Hinweis auf niedriges Verzerrungspotential.

Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen des primären Endpunkts vollständige Abheilungsrate wurden im Bericht aufgeführt und es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. Somit liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Allerdings wurde der Endpunkt Abheilungsdauer nicht vorab im Protokoll festgelegt, was eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bedingen könnte. Da allerdings lediglich eine Umrechnung der Ergebnisse für den primären Endpunkt vollständige Abheilungsrate erfolgt, kann dessen niedriges Verzerrungspotential auf den Endpunkt Abheilungsdauer übertragen werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abheilungsdauer ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Abheilungsdauer für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Abheilungsdauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Patienten mit vollständiger Abheilung (n)**	**Abheilungsrate für Tag des Follow Up***	**Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 1**	**Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 57**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:				
PEP005-015				
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 32)	16	0,50	0,01	0,50
PEP005-016				
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 135)	50	0,37	0,01	0,37
PEP005-025				
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 142)	67	0,47	0,01	0,47
Gesamt: PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025				
		0,43	0,01	0,43
Studien an Stamm und Extremitäten:				
PEP005-014				
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 109)	35	0,28	0,005	0,28
PEP005-028				
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 87)	42	0,42	0,007	0,42
Gesamt: PEP005-014 und PEP005-028				
		0,34	0,006	0,34
***Tag 57 für Ingenolmebutat Gel**				

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, Studie PEP005-016 und Studie PEP005-025

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die gesamte Abheilungsrate an Tag 57 für Ingenolmebutat 0,43 beträgt.

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 und Studie PEP005-028

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die gesamte Abheilungsrate an Tag 57 für Ingenolmebutat 0,34 beträgt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht relevant, da eine Gesamtauswertung schon unter den Ergebnissen zu finden ist. Eine Meta-Analyse wird daher nicht benötigt.

4.3.1.3.1.5 **Anwendungsdauer – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Bei der Anwendungsdauer handelt es sich nicht um einen im Studienprotokoll oder –bericht vordefinierten Endpunkt, sondern um ein spezifisches Charakteristikum der jeweiligen Behandlung, welches den interventionsbezogenen Aufwand mit definiert. Da er eine hohe Patientenrelevanz hat, werden an dieser Stelle die entsprechenden Daten analog zu den anderen Endpunkten wiedergegeben.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Anwendungsdauer

Studie	Operationalisierung
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	Die Anwendungsdauer ergibt sich aus der Anzahl der Tage, an denen das Medikament angewendet wird, d.h. vom ersten Tag bis inklusive des dritten Tages.
PEP005-014/ PEP005-028/	Die Anwendungsdauer ergibt sich aus der Anzahl der Tage, an denen das Medikament angewendet wird, d.h. vom ersten Tag bis inklusive des zweiten Tages.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anwendungsdauer in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Nicht zutreffend, Erklärung siehe unter der Tabelle.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Anwendungsdauer wird nicht als Endpunkt erhoben, sondern ist im Protokoll vorgegeben. Daher kann es keine Verzerrungen für diesen Endpunkt geben. Das Verzerrungspotential wird daher als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anwendungsdauer für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Anwendungsdauer wird nicht als Endpunkt erhoben, sondern ist vorgegeben. Ergebnisse als solche können daher nicht angegeben werden. Die Anwendungsdauer wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4-35: Anwendungsdauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anwendungsdauer in Tagen**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015	
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 32)	3
PEP005-016	
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 135)	3
PEP005-025	
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 142)	3
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-014	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 109)	2
PEP005-028	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 87)	2

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, Studie PEP005-016 und Studie PEP005-025

Die Anwendungsdauer für Patienten mit AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut betrug jeweils 3 Tage.

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 und Studie PEP005-028

Die Anwendungsdauer für Patienten mit AK Läsionen an Stamm und Extremitäten betrug jeweils 2 Tage.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht relevant.

4.3.1.3.1.6 **Patientenzufriedenheit-TSQM – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Patientenzufriedenheit-TSQM

Studie	**Operationalisierung**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	Die Patientenzufriedenheit wurde an Tag 57 mittels des TSQM-Fragebogens erhoben. Der TSQM ist ein validierter Selbstbeurteilungsfragebogen, der 14 Fragen in 4 Bereichen umfasst: Wirksamkeit (3 Fragen), Nebenwirkungen (5 Fragen), Anwenderfreundlichkeit (3 Fragen) und Gesamtzufriedenheit (3 Fragen). Die Fragen werden auf Basis der 5-Punkt Likert Skala (z.B. sehr viel bis überhaupt nicht) oder der 7-Punkt Likert Skala (z.B. sehr unzufrieden bis sehr zufrieden) bewertet oder mit ja/nein beantwortet. Die kumulierten Werte aller Bereiche werden auf eine Skala von 0-100 transformiert, auf der höhere Werte eine größere Zufriedenheit bedeuten.
Studienbericht S. 32	
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-014/ PEP005-028	Die Patientenzufriedenheit wurde an Tag 57 mittels des TSQM-Fragebogens erhoben. Der TSQM ist ein validierter Selbstbeurteilungsfragebogen, der 14 Fragen in 4 Bereichen umfasst: Wirksamkeit (3 Fragen), Nebenwirkungen (5 Fragen), Anwenderfreundlichkeit (3 Fragen) und Gesamtzufriedenheit (3 Fragen). Die Fragen werden auf Basis der 5-Punkt Likert Skalen (z.B. sehr viel bis überhaupt nicht) oder der 7-Punkt Likert Skalen (z.B. sehr unzufrieden bis sehr zufrieden) bewertet oder mit ja/nein beantwortet. Die kumulierten Werte aller Bereiche werden auf eine Skala von 0-100 transformiert, auf der höhere Werte eine größere Zufriedenheit bedeuten.
Studienbericht S. 32	
TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patientenzufriedenheit-TSQM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ergibt sich für den Endpunkt Patientenzufriedenheit-TSQM ein Hinweis auf niedriges Verzerrungspotential.

Der Endpunkt Patientenzufriedenheit-TSQM wurde verblindet erhoben. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt und es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. Somit liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patientenzufriedenheit-TSQM ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Patientenzufriedenheit-TSQM für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Patientenzufriedenheit-TSQM an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**N**	**Wirksamkeit**			**Nebenwirkungen**			**Anwenderfreundlichkeit**			**Gesamtzufriedenheit**		
		n	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:													
PEP005-015*													
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	26	26	73,3 (20,0)	< 0,0001	26	91,6 (15,1)	0,008	25	78,2 (19,5)	0,575	24	71,7 (25,1)	<0,0001
Vehikelgel	33	32	42,4 (31,1)		33	99,2 (3,1)		32	81,1 (16,6)		32	38,2 (31,9)	
Studienbericht S.	S. 563, 564												
PEP005-016													
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	135	132	74,5 (22,5)	< 0,001	132	93,3 (14,4)	< 0,001	131	82,8 (14,0)	0,469	131	76,4 (21,2)	< 0,001
Vehikelgel	134	132	38,4 (29,7)		133	99,8 (1,4)		133	81,6 (15,1)		131	39,2 (30,9)	
Studienbericht S.	61												
PEP005-025													
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	142	142	77,4 (24,9)	< 0,001	142	95,2 (10,8)	< 0,001	142	85,9 (13,8)	0,035	141	77,8 (24,4)	< 0,001
Vehikelgel	136	131	36,5 (30,0)		133	99,2 (7,6)		132	81,4 (17,7)		131	38,3 (31,0)	
Studienbericht S.	60												
Studien an Stamm und Extremitäten:													
PEP005-014													
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	126	120	70,7 (22,8)	< 0,0001	120	94,6 (14,1)	< 0,0001	119	84,9 (13,2)	0,8734	119	71,3 (25,6)	< 0,0001
Vehikelgel	129	122	45,6 (31,9)		122	99,6 (3,3)		121	84,7 (14,3)		121	47,8 (33,6)	
Studienbericht S.	65												

Studie		**Wirksamkeit**			**Nebenwirkungen**			**Anwenderfreundlichkeit**			**Gesamtzufriedenheit**		
	N	**n**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**
PEP005-028													
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	100	100	69,5 (25,0)	< 0,001	100	93,8 (13,5)	0,001	100	84,1 (15,3)	0,366	100	71,9 (24,4)	< 0,001
Vehikelgel	103	102	36,1 (28,9)		102	100 (0)		102	81,5 (17,0)		102	34,3 (31,4)	
Studienbericht S.	60												

SD: Standardabweichung; ITT: Intention to treat; ANOVA: Varianzanalyse
p-Werte wurden mittels ANOVA Analyse kontrolliert für Analysegebiet berechnet. p-Werte von ≤ 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.
* keine Daten der ITT-Population vorhanden, Daten der per protocol Population dargestellt.

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025:

Für den Patientenzufriedenheit-TSQM Fragebogen bedeuten höhere Werte eine höhere Zufriedenheit.

Die Patientenzufriedenheit in Bezug auf Wirksamkeit war in allen Studien für die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe signifikant höher als für die Vehikelgruppe ($p < 0,001$).

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 dargestellt, geht die Anwendung des wirkstofffreien Vehikelgels mit weniger Nebenwirkungen einher als die Anwendung des wirksamen Ingenolmebutat Gels (0,015 %). Das Vehikelgel verursacht aufgrund des fehlenden Wirkstoffs weder eine gezielte Wirkung (Abschnitt 4.3.1.3.1.1) noch Nebenwirkungen. Der Bereich Nebenwirkungen war dementsprechend signifikant unterschiedlich, zugunsten der Vehikelgruppe ($p < 0,001$).

Die Anwenderfreundlichkeit war aufgrund der exakt gleichen Anwendungsart der Behandlungen erwartungsgemäß nicht signifikant unterschiedlich.

Die Gesamtzufriedenheit war in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe signifikant höher im Vergleich zur Vehikelgruppe ($p < 0,001$).

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 und Studie PEP005-028:

Offenbar unabhängig vom behandelten Körperareal wird durch die Anwendung von Ingenolmebutat Gel (0,05 %) eine signifikant höhere Gesamtzufriedenheit mit der Behandlung erreicht, wobei auch hier – analog zur Behandlung von Kopf und Gesicht – keine Unterschiede in der Anwenderfreundlichkeit zu erkennen sind und erwartungsgemäß die wirkstofffreie Vehikelgruppe eine höhere Punktzahl im Bereich Nebenwirkungen erreicht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die Studien PEP005-016 und Studie PEP005-025 und PEP005-014 und PEP005-028 lagen für die Patientenzufriedenheit – TSQM gepoolte Analysen vor. Aufgrund ihrer höheren Aussagekraft werden sie anstelle von Meta-Analysen dargestellt.

Da für die Ergebnisse der Studien PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025 zusammengefasst keine gepoolten Analysen vorliegen, wurden sie zusätzlich mit Hilfe von Meta-Analysen zusammengefasst.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Patientenzufriedenheit-TSQM an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Gesicht und Kopfhaut)

Studie	**Wirksamkeit**		**Nebenwirkungen**		**Anwenderfreundlichkeit**		**Gesamtzufriedenheit**	
	Mittelwert (SD)	**p-Wert**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:								
PEP005-016 und PEP005-025								
Ingenolmebutat Gel (N = 277)	76,0 (23,8)	< 0,0001	94,3 (12,7)	< 0,0001	84,4 (13,9)	0,0281	77,1 (22,9)	< 0,0001
Vehikelgel (N = 270)	37,4 (29,8)		99,5 (5,5)		81,5 (16,4)		38,8 (30,9)	
(LEO Pharma 2012d)								
SD: Standardabweichung; p-Werte wurden mittels ANOVA Analyse kontrolliert für Behandlung, anatomische Lokalisation und Studie berechnet.								

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Patientenzufriedenheit-TSQM an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analysen für Studien an Gesicht und Kopfhaut)

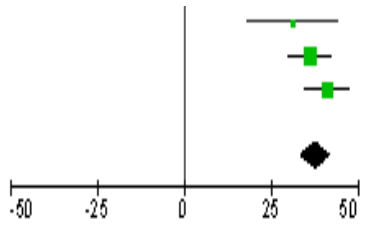
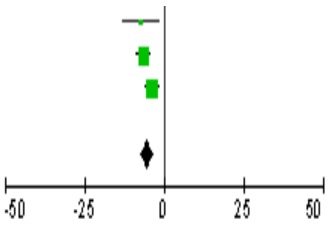
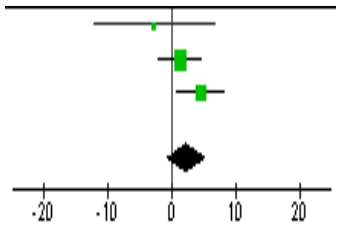
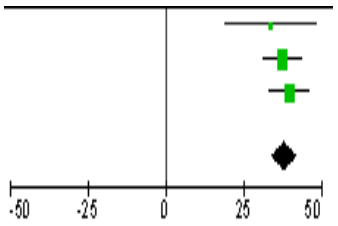
	Wirksamkeit		**Nebenwirkungen**		**Anwenderfreundlichkeit**		**Gesamtzufriedenheit**	
Studie	**N**	**Mittlere Differenz [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz [95 %-KI]**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:								
PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025								
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	300	37,56 [33,00; 42,12]	300	-5,42 [-7,45; -3,40]	298	2,21 [-0,95; 5,38]	296	37,89 [33,47; 42,30]
Vehikelgel	295		299		297		294	
Forest-Plot	 Zugunsten von Vehikelgel / Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %)		 Zugunsten von Vehikelgel / Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %)		 Zugunsten von Vehikelgel / Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %)		 Zugunsten von Vehikelgel / Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	
Heterogenität	Tau²=1,38; Chi²=2,17; df=2 (P=0,34); I²=8%; Z=16,14 (P<0,001)		Tau²=0,98; Chi²=2,84; df=2 (P=0,24); I²=30%; Z=5,25 (P<0,001)		Tau²=2,34; Chi²=2,81; df=2 (P=0,24); I²=29%; Z=1,37 (P=0,17)		Tau²=0,00; Chi²=0,60; df=2 (P=0,74); I²=0%; Z=1,37 (P=0,74)	
KI: Konfidenzintervall								

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Patientenzufriedenheit-TSQM an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Stamm und Extremitäten)

Studie		**Wirksamkeit**		**Nebenwirkungen**		**Anwenderfreundlichkeit**		**Gesamtzufriedenheit**	
	N	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert**
Studien an Stamm und Extremitäten:									
PEP005-014 und PEP005-028									
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	226	70,2 (23,8)	< 0,0001	94,2 (13,8)	< 0,0001	84,5 (14,2)	0,3809	71,5 (25,0)	< 0,0001
Vehikelgel	232	41,3 (30,9)		99,8 (2,4)		83,3 (15,6)		41,6 (33,2)	
(LEO Pharma 2012e)									

SD: Standardabweichung; ANOVA: Varianzanalyse
p-Werte wurden mittels ANOVA Analyse kontrolliert für Behandlung, anatomische Lokalisation und Studie berechnet.

Studien an Gesicht und Kopfhaut PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025

Ergebnisse der gepoolten Analysen (Studien PEP005-016 und PEP005-025):

Die Patientenzufriedenheit in Bezug auf Wirksamkeit war in der gepoolten Analyse für die Ingenolmebutat Gel Gruppe signifikant höher als für die Vehikelgruppe ($p < 0,001$).

Die Domäne der Nebenwirkungen war signifikant unterschiedlich, jedoch zugunsten der Vehikelgruppe ($p < 0,001$).

Die Anwenderfreundlichkeit war für die gepoolten Studien an Gesicht und Kopfhaut für die Ingenolmebutat Gel Gruppe signifikant besser ($p = 0,0281$).

Die Gesamtzufriedenheit war in den Ingenolmebutat Gel Gruppen signifikant höher im Vergleich zur Vehikelgruppe ($p < 0,001$).

Ergebnisse der Meta-Analysen (Studien PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025):

Die Patientenzufriedenheit in Bezug auf die Wirksamkeit war für die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe signifikant höher als für die Vehikelgruppe: mittlere Differenz 37,56 [95 %-KI: 33,00; 42,12] (Tabelle 4-40). Dabei waren die Ergebnisse aller drei Studien homogen ($p > 0,2$).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen war ein signifikanter Unterschied zugunsten der Vehikelgruppe sichtbar: mittlere Differenz -5,42 [95 %-KI: -7,45; -3,40] (Tabelle 4-40). Dieser Effekt war über alle Studien homogen ($p > 0,2$).

Die Anwenderfreundlichkeit war für die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe nicht signifikant besser als für das Vehikelgel: mittlere Differenz 2,21 [95 %-KI -0,95; 5,38]. Auch wenn die Studien für diesen Endpunkt nicht übermäßig heterogen sind ($p=0,24$), fällt auf, dass der Schätzer der Studie PEP005-015 nicht gleichgerichtet ist im Vergleich zu den anderen Studien PEP005-016 und PEP005-025. Es ist nur für die Studie PEP005-025 ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anwenderfreundlichkeit festzustellen (Tabelle 4-40).

Im Hinblick auf die Gesamtzufriedenheit schnitt die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe signifikant besser als die Vehikelgruppe ab: mittlere Differenz 37,89 [95 %-KI: 33,47; 42,30] (Tabelle 4-40). Dieses Ergebnis war in allen drei Studien homogen ($p > 0,2$).

Studien an Stamm und Extremitäten PEP005-014 und PEP005-028

Die Patientenzufriedenheit in Bezug auf Wirksamkeit war in der gepoolten Analyse für die Ingenolmebutat Gel Gruppe signifikant höher als für die Vehikelgruppe ($p < 0,001$).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen war ein signifikanter Unterschied zugunsten der Vehikelgruppe sichtbar ($p < 0,001$).

Die Anwenderfreundlichkeit war für die gepoolten Studien an Stamm und Extremitäten nicht signifikant unterschiedlich.

Die Gesamtzufriedenheit war in der Ingenolmebutat Gel Gruppe signifikant höher im Vergleich zur Vehikelgruppe ($p < 0,001$).

4.3.1.3.1.7 **Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey

Studie	**Operationalisierung**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	Die Lebensqualität wurde mittels des Skindex-16 Dermatologie-Fragebogens am 1., 8., 29. und 57. Tag erhoben. Der Skindex-16 Dermatologiefragebogen ist ein validierter Selbstbeurteilungsfragebogen mit 16 Fragen, der die Einflüsse von Hauterkrankungen auf die Lebensqualität der Patienten misst. Die Fragen beziehen sich auf den Hautzustand, der in der letzten Woche am störendsten war. Es gibt 3 Skalen: Skala „Symptoms“ (4 Fragen), Skala „Emotions“ (7 Fragen) und Skala „Functioning“ (5 Fragen). Die Fragen wurden auf Basis der 7-Punkt Likertskalen beurteilt (0 = nie störend bis 6 = immer störend). Die Antworten aus allen 3 Skalen wurden kumuliert auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte einen größeren (negativen) Einfluss auf die Lebensqualität bedeuten. Die Skalenwerte sind die Mittelwerte der Patientenantworten auf die Fragen in dieser Skala.
Studienbericht je S. 27, 32	
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-014/ PEP005-028	Die Lebensqualität wurde mittels des Skindex-16 Dermatologie-Fragebogens am 1., 8., 29. und 57. Tag erhoben. Der Skindex-16 Dermatologiefragebogen ist ein validierter Selbstbeurteilungsfragebogen mit 16 Fragen, der die Einflüsse von Hauterkrankungen auf die Lebensqualität der Patienten misst. Die Fragen beziehen sich auf den Hautzustand, der in der letzten Woche am störendsten war. Es gibt 3 Skalen: Skala „Symptoms“ (4 Fragen), Skala „Emotions“ (7 Fragen) und Skala „Functioning“ (5 Fragen). Die Fragen wurden auf Basis der 7-Punkt Likertskalen beurteilt (0 = nie störend bis 6 = immer störend). Die Antworten aus allen 3 Skalen wurden kumuliert auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte einen größeren (negativen) Einfluss auf die Lebensqualität bedeuten. Die Skalenwerte sind die Mittelwerte der Patientenantworten auf die Fragen in dieser Skala.
Studienbericht je S. 28, 32	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ergibt sich für den Endpunkt Lebensqualität – Skindex-16 Dermatological Survey ein Hinweis auf niedriges Verzerrungspotential.

Der Endpunkt Lebensqualität – Skindex-16 Dermatological Survey wurde verblindet erhoben. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt und es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. Somit liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität – Skindex-16 Dermatological Survey ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Skindex-16 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien für Gesicht und Kopfhaut)

Studie	**Skala „Emotions“**		**Skala „Functioning“**		**Skala „Symptoms“**	
	Mittlere Veränderung (SD)	**p-Wert**	**Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**	**Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015						
Tag 8						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 32)	-3,63 (11,65) (N = 30)	0,377	-0,22 (4,94) (N = 32)	0,909	4,31 (5,74) (N = 32)	<0,0001
Vehikelgel (N = 33)	-5,91 (8,55) (N = 33)		-0,34 (3,69) (N = 32)		1,12 (3,99) (N = 33)	
Tag 29						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 32)	-6,97 (8,68) (N = 32)	0,659	-2,03 (4,05) (N = 32)	0,166	-1,97 (2,43) (N = 31)	0,072
Vehikelgel (N = 33)	-6,03 (8,05) (N = 31)		-0,81(2,74) (N = 31)		-0,84 (2,42) (N = 31)	
Tag 57						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 32)	-6,31 (7,76) (N = 32)	0,747	-2,44 (4,39) (N = 32)	0,087	-1,25 (2,53) (N = 32)	0,381
Vehikelgel (N = 33)	-6,97 (8,10) (N = 29)		-0,88 (2,55) (N = 29)		-0,71 (2,33) (N = 29)	
Studienbericht S.	2555ff, 2648ff, 2728ff					

Studie	**Skala „Emotions“**		**Skala „Functioning“**		**Skala „Symptoms“**	
	Mittlere Veränderung (SD)	**p-Wert**	**Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**	**Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**
PEP005-016						
Tag 8						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 135)	-13,9 (25,5) (N = 128)	0,810	1,4 (19,2) (N = 129)	0,085	14,4 (28,3) (N = 129)	0,001[a]
Vehikelgel (N = 134)	-13,0 (17,3) (N = 129)		-1,9 (8,1) (N = 129)		-6,8 (13,5) (N = 129)	
Tag 29						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 135)	-27,1 (24,6) (N = 127)	0,001[a]	-7,5 (16,3) (N = 128)	0,002	-14,8 (22,1) (N = 128)	0,001[a]
Vehikelgel (N = 134)	-15,2 (18,7) (N = 126)		-2,3 (8,7) (N = 126)		-7,2 (12,2) (N = 126)	
Tag 57						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 135)	-25,6 (23,2) (N = 128)	< 0,001[a]	-6,3 (13,1) (N = 129)	0,001[a]	-13,9 (21,5) (N = 129)	< 0,001[a]
Vehikelgel (N = 134)	-12,2 (20,7) (N = 131)		-1,9 (9,7) (N = 131)		-4,1 (15,2) (N = 131)	
Studienbericht S.	62					

Studie	**Skala „Emotions“**		**Skala „Functioning“**		**Skala „Symptoms“**	
	Mittlere Veränderung (SD)	**p-Wert**	**Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**	**Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**
PEP005-025						
Tag 8						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 142)	-12,4 (26,7) (N = 142)	0,650	3,7 (19,2) (N = 142)	< 0,001 [a]	14,2 (26,7) (N = 142)	< 0,001 [a]
Vehikelgel (N = 136)	-11,3 (16,5) (N = 136)		-2,7 (10,3) (N = 136)		-6,4 (13,5) (N = 136)	
Tag 29						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 142)	-27,7 (24,7) (N = 142)	< 0,001 [a]	-6,7 (12,6) (N = 142)	0,002	-13,6 (21,1) (N = 142)	< 0,001 [a]
Vehikelgel (N = 136)	-11,2 (18,9) (N = 136)		-2,6 (8,1) (N = 136)		-5,1 (15,5) (N = 136)	
Tag 57						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 142)	-28,8 (25,8) (N = 142)	< 0,001 [a]	-6,9 (14,2) (N = 142)	0,001 [a]	-14,6 (21,0) (N = 142)	< 0,001 [a]
Vehikelgel (N = 136)	-10,8 (18,7) (N = 134)		-1,3 (10,4) (N = 134)		-4,0 (15,3) (N = 134)	
Studienbericht S.	61, 62					

Studie	**Skala „Emotions“**		**Skala „Functioning“**		**Skala „Symptoms“**	
	Mittlere Veränderung (SD)	**p-Wert**	**Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**	**Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014						
Tag 8						
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 126)	-11,5 (27,5)[d] (N = 115)	0,7096[b]	-2,6 (14,3)[d] (N = 116)	0,9626[b]	12,4 (25,8)[d] (N = 116)	<0,0001[bc]
Vehikelgel (N = 129)	-15,2 (22,1)[d] (N = 115)		-0,8 (16,2)[d] (N = 115)		-6,9 (13,4)[d] (N = 115)	
Tag 29						
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 126)	-17,5 (23,7) (N = 116)	0,0877[b]	-5,4 (12,9)[d] (N = 116)	0,3433[bc]	-6,6 (17,5)[d] (N = 117)	0,7216[b]
Vehikelgel (N = 129)	-18,4 (23,6) (N = 114)		-3,6 (12,8)[d] (N = 115)		-8,6 (19,7)[d] (N = 115)	
Tag 57						
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 126)	-17,1 (24,5)[d] (N = 115)	0,0700[b]	-4,7 (15,5)[d] (N = 115)	0,8712[bc]	-6,6 (19,1)[d] (N = 115)	0,2522[b]
Vehikelgel (N = 129)	-16,8 (24,5)[d] (N = 112)		-3,1 (13,7)[d] (N = 114)		-7,8 (17,2)[d] (N = 114)	
Studienbericht S.	66, 67					

Studie	**Skala „Emotions“**		**Skala „Functioning“**		**Skala „Symptoms“**	
	Mittlere Veränderung (SD)	**p-Wert**	**Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**	**Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**
PEP005-028						
Tag 8						
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 100)	- 11,5 (24,7) (N = 99)	0,651[a]	-0,6 (16,4) (N = 99)	0,123[a]	15,6 (28,5) (N = 99)	< 0,001[a]
Vehikelgel (N = 103)	-12,8 (21,0) (N = 97)		-4,3 (14,2) (N = 97)		-6,6 (14,9) (N = 97)	
Tag 29						
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 100)	-24,7 (28,5) (N = 97)	0,007[a]	-10,0 (22,5) (N = 97)	0,007[a]	-11,3 (18,7) (N = 97)	0,001[a]
Vehikelgel (N = 103)	-14,6 (22,0) (N = 97)		-2,4 (13,8) (N = 97)		-3,5 (13,8) (N = 97)	
Tag 57						
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 100)	-23,8 (27,4) (N = 100)	0,005[a]	-9,7 (20,2) (N = 100)	0,013[a]	-11,4 (20,9) (N = 100)	0,002[a]
Vehikelgel (N = 103)	-13,4 (23,9) (N = 100)		-3,3 (16,1) (N = 100)		-3,0 (17,0) (N = 100)	
Studienbericht S.	61					

SD: Standardabweichung; ANOVA: Varianzanalyse
p-Werte wurden mittels ANOVA Analyse kontrolliert für Analysegebiet berechnet. p-Werte von ≤ 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.
[a] p-Werte wurden mittels ANOVA Analyse berechnet mit Veränderung im Vergleich zu Baseline als Ansprechvariable kontrolliert für Analysegebiet, p-Werte ≤ 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.
[b] p-Werte wurden mittels ANOVA Analyse berechnet mit Behandlung, anatomischer Lokalisation und Studienzentrum als Faktoren.
[c] Treatment-by-site Interaktion war bei α = 0,10 signifikant und wurde als Faktor in das Modell eingeschlossen.
[d] Die Werte der Studie PEP005-014 wurden im Gegensatz zu den anderen Studien als Baselinewert – Postbaselinewert gerechnet (andere Studien: Postbaselinewert – Baselinewert) und haben daher im Studienbericht ein positives Vorzeichen. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Vorzeichen entsprechend den Berechnungen aus den anderen Studien geändert, so dass ebenfalls eine höhere Verringerung der Punktzahl für ein positiveres Ergebnis steht.

Eine größere Verringerung der Punktzahl steht für ein positiveres Ergebnis zugunsten der Lebensqualität.

An Tag 8 gab es für die Studien PEP005-016 und PEP005-028 für die Skalen „Emotions“ und „Functioning“ keinen statistischen Unterschied, lediglich für die Skala „Symptoms“ waren die Werte für Vehikelgel erwartungsgemäß besser. In der Studie PEP005-025 gab es in der Skala „Functioning“ auch einen Vorteil zugunsten des Vehikelgels. Bereits an Tag 29 und 57 waren die Werte für die Skalen „Emotions“ und „Functioning“ in allen 3 Studien statistisch signifikant in einem höheren Ausmaß in der Ingenolmebutat Gel Gruppe reduziert, was für eine größere Verbesserung der Lebensqualität bezüglich der Hautkrankheit in der Ingenolmebutat Gel Gruppe steht. In der Skala „Symptoms“ war kein Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel und Vehikelgel mehr feststellbar.

In den Studien PEP005-014 und PEP005-015 waren an Tag 57 in keiner Skala signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu beobachten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

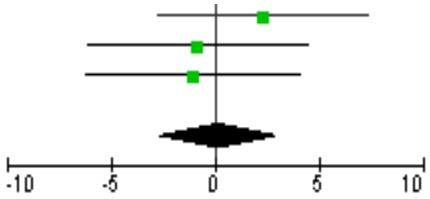
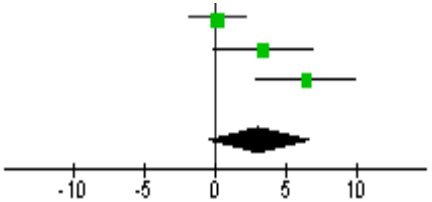
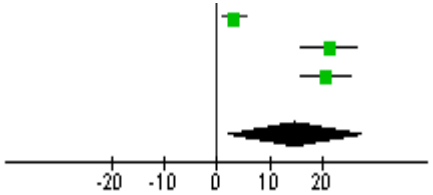
Für die Studien PEP005-016 und Studie PEP005-025 und PEP005-014 und PEP005-028 lagen für den Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey gepoolte Analysen vor. Aufgrund ihrer höheren Aussagekraft werden sie anstelle von Meta-Analysen dargestellt.

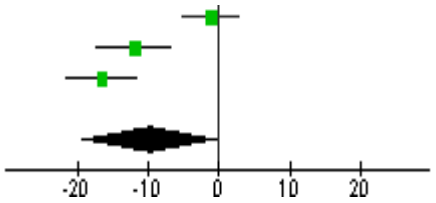
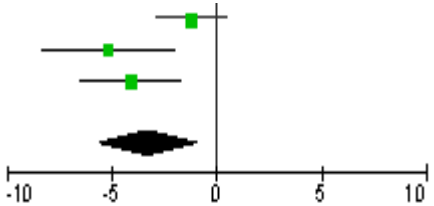
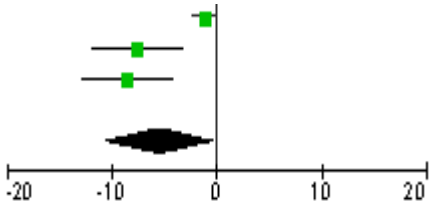
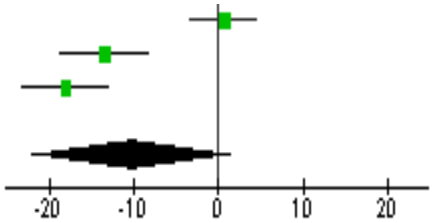
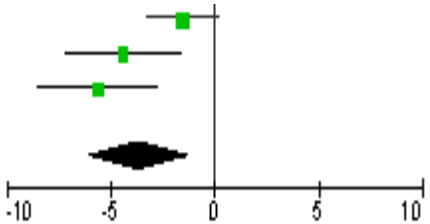
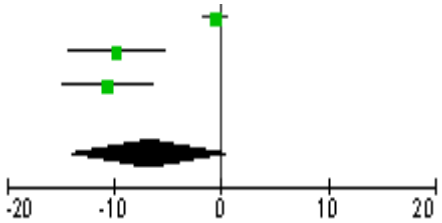
Da für die Ergebnisse der Studien PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025 keine gepoolten Analysen vorliegen, wurden sie zusätzlich mit Hilfe von Meta-Analysen zusammengefasst.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien für Gesicht und Kopfhaut)

Studie	**Skala „Emotions“**		**Skala „Functioning“**		**Skala „Symptoms“**	
	Mittlere Veränderung (SD)	**p-Wert**	**Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**	**Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-016 und PEP005-025						
Tag 8						
Ingenolmebutat Gel (N = 277)	-13,1 (26,1) (N = 270)	0,6392	2,6 (19,2) (N = 271)	0,0002	14,3 (27,4) (N = 271)	< 0,0001
Vehikelgel (N = 270)	-12,2 (16,9) (N = 265)		-2,3 (9,3) (N = 265)		-6,6 (13,5) (N = 265)	
(Bender 2012)	S. 1-3					
Tag 29						
Ingenolmebutat Gel (N = 277)	-27,4 (24,6) (N = 269)	< 0,0001	-7,1 (14,4) (N = 270)	< 0,0001	-14,2 (21,6) (N = 270)	< 0,0001
Vehikelgel (N = 270)	-13,1 (18,9) (N = 262)		-2,5 (8,4) (N = 262)		-6,2 (14,1) (N = 262)	
(LEO Pharma 2011b)	S. 1-3					
Tag 57						
Ingenolmebutat Gel (N = 277)	-27,3 (24,6) (N = 270)	< 0,0001	-6,6 (13,7) (N = 271)	< 0,0001	-14,3 (21,2) (N = 271)	< 0,0001
Vehikelgel (N = 270)	-11,5 (19,7) (N = 265)		-1,6 (10,1) (N = 265)		-4,1 (15,2) (N = 265)	
(LEO Pharma 2011b)	S. 1-3					
SD: Standardabweichung						

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analysen für Studien an Gesicht und Kopfhaut)

	Skala „Emotions“		**Skala „Functioning“**		**Skala „Symptoms“**	
Studie	**N**	**Mittlere Differenz [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz [95 %-KI]**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025						
Tag 8						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	300	0,14 [-2,86; 3,14]	303	3,06 [-0,75; 6,87]	303	14,84 [1,37; 28,32]
Vehikelgel	298		297		298	
Forest-Plot	 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Zugunsten von Vehikelgel	
Heterogenität	Tau²=0,00; Chi²=1,04; df=2; (P=0,59); I²=0%; Z=0,09 (P=0,93)		Tau²=8,80; Chi²=9,20; df=2; (P=0,01); I²=78%; Z=1,57 (P=0,12)		Tau²=136,65; Chi²=62,83; df=2; (P<0,001); I²=97%; Z=2,16 (P=0,03)	

	Skala „Emotions“		**Skala „Functioning“**		**Skala „Symptoms“**	
Studie	**N**	**Mittlere Differenz [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz [95 %-KI]**
Tag 29						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	301	-9,67 [-19,33; -0,01]	302	-3,25 [-5,75; -0,75]	301	-5,43 [-10,93; 0,08]
Vehikelgel	293		293		293	
Forest-Plot	 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Zugunsten von Vehikelgel	
Heterogenität	Tau²=66,59; Chi²=23,62; df=2; (P<0,001); I²=92%; Z=1,96 (P=0,05)		Tau²=3,32; Chi²=6,45; df=2; (P=0,04); I²=78%; Z=1,57 (P=0,01)		Tau²=20,45; Chi²=16,88; df=2; (P<0,001); I²=88%; Z=1,93 (P=0,05)	
Tag 57						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	302	-10,14 [-21,98; 1,70]	303	-3,64 [-6,22; -1,06]	303	-6,75 [-14,41; 0,91]
Vehikelgel	294		294		294	
Forest-Plot	 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel Zugunsten von		 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel Zugunsten von		 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel Zugunsten von	

	Skala „Emotions“		**Skala „Functioning“**		**Skala „Symptoms“**	
Studie	**N** (0,015 %)	**Mittlere Differenz [95 %-KI]** Vehikelgel	**N** (0,015 %)	**Mittlere Differenz [95 %-KI]** Vehikelgel	**N** (0,015 %)	**Mittlere Differenz [95 %-KI]** Vehikelgel
Heterogenität	Tau²=103,13; Chi²=35,70; df=2; (P<0,001); I²=94%; Z=1,68 (P=0,09)		Tau²=3,57; Chi²=6,50; df=2; (P=0,04); I²=78%; Z=2,77 (P=0,006)		Tau²=42,40; Chi²=32,03; df=2; (P=0,04); I²=69%; Z=2,55 (P=0,01)	
KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Studien an Stamm und Extremitäten)

Studie	**N**	**Skala „Emotions“** **Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**	**Skala „Functioning“** **Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**	**Skala „Symptoms“** **Mittlere Veränderung (SD)**	**p-Wert**
Studien an Stamm und Extremitäten:							
PEP005-014 und PEP005-028							
Tag 8							
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	226	-11,5 (26,2) (N = 214)	0,2725	-1,7 (15,3) (N = 215)	0,6602	13,9 (27,1) (N = 215)	<,0001
Vehikelgel	232	-14,1 (21,6) (N = 212)		-2,4 (15,4) (N = 212)		-6,8 (14,1) (N = 212)	
Tag 29							
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	226	-20,8 (26,1) (N = 213)	0,0815	-7,5 (18,0) (N = 213)	0,0039	-8,7 (18,1) (N = 214)	0,1381
Vehikelgel	232	-16,6 (23,0) (N = 211)		-3,0 (13,2) (N = 212)		-6,3 (15,6) (N = 212)	
Tag 57							
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	226	-20,2 (26,0) (N = 215)	0,0397	-7,0 (17,9) (N = 215)	0,0165	-8,8 (20,1) (N = 215)	0,0731
Vehikelgel	232	-15,2 (24,2) (N = 212)		-3,2 (14,9) (N = 214)		-5,6 (17,2) (N = 214)	
(LEO Pharma 2011b) S. 4-6							
SD: Standardabweichung							

Studien an Gesicht und Kopfhaut PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025

Gepoolte Analysen (Studien PEP005-016 und PEP005-025):

An Tag 8 gab es für die gepoolten Studien PEP005-016/PEP005-025 für die Skala „Emotions“ keinen statistischen Unterschied, für die Skalen „Functioning“ und „Symptoms“ waren die Werte für Vehikelgel zunächst signifikant besser.

An Tag 29 und an Tag 57 waren die Werte für alle Skalen („Emotions“, „Functioning“ und „Symptoms“) statistisch signifikant in einem höheren Ausmaß in der Ingenolmebutat Gel Gruppe reduziert, was für eine größere Verbesserung der Lebensqualität bezüglich der Hautkrankheit in der Ingenolmebutat Gel Gruppe steht.

Meta-Analysen (Studien PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025):

Die mittlere Lebensqualität gemessen an der Skala „Functioning“ war an Tag 8 für die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe noch nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Vehikelgruppe: mittlere Differenz 3,06 [95 %-KI: -0,75; 6,87], verbesserte sich allerdings bis Tag 57 kontinuierlich zum Vorteil für die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe: mittlere Differenz -3,64 [95 %-KI: -6,22; -1,06]. Dieser Effekt war zu keinem der drei Zeitpunkte homogen ($p<0,05$) (Tabelle 4-46). Dabei sind die beiden Phase III- Studien (PEP005-016 und PEP005-025) zu allen Zeitpunkten (Tag 8, 29 und 57) statistisch homogen ($p>0,2$). An Tag 8 ist das Ergebnis der beiden Studien gleichgerichtet, allerdings nur für die Studie PEP005-025 statistisch signifikant. An Tag 29 und 57 zeigen sie ein gleichgerichtetes, statistisch signifikantes Ergebnis an. Im Vergleich dazu ist die Phase II-Studie PEP005-015 zu keinem der Zeitpunkte homogen. Das Ergebnis ist jeweils im Vergleich zu den anderen Studien gleichgerichtet, jedoch nicht signifikant. Die Studienprotokolle der 3 Studien sind sehr ähnlich, so dass die Gründe für die identifizierte Heterogenität unklar sind.

Hinsichtlich der Skala „Emotions“ schneidet Ingenolmebutat Gel (0,015 %) an Tag 57 besser ab als das Vehikelgel, allerdings nicht signifikant: mittlere Differenz -10,14 [95 %-KI: -21,98; 1,70]). Dabei sind die drei Studiens heterogen ($p <0,001$). Die beiden Phase III- Studien (PEP005-016 und PEP005-025) sind ausreichend homogen ($p > 0,2$) und zeigen ein gleichgerichtetes, statistisch signifikantes Ergebnis an. Demhingegen zeigt die Phase II-Studie ein anders gerichtetes, statistisch nicht signifikantes Ergebnis an (Tabelle 4-46). Die Studienprotokolle der 3 Studien sind sehr ähnlich, so dass die Gründe für die gefundene Heterogenität am Ende von Tag 29 und 57 unklar sind. Dieser Effekt ist an Tag 8 noch nicht erkennbar. Zu diesem Zeitpunkt sind die drei Studien homogen ($p > 0,2$) (Tabelle 4-46). An Tag 29 wird der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant deutlich: mittlere Differenz -9,67 [95 %-KI: -19,33; -0,01]. Die Studien sind heterogen ($p < 0,001$). Dabei sind die die beiden Phase III- Studien (PEP005-016 und PEP005-025) homogen und zeigen ein gleichgerichtetes, statistisch signifikantes Ergebnis an. Für die Studie PEP005-015 ist das Ergebnis anders gerichtet, allerdings statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-46).

Im Bezug auf die „Symptoms“ schnitt die Vehikelgruppe an Tag 8 signifikant besser ab, als die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe: mittlere Differenz 14,84 [95 %-KI: 1,37; 28,32]. Dieses Ergebnis war heterogen ($p < 0,001$). Dabei sind die beiden Phase III- Studien (PEP005-016 und PEP005-025) homogen ($p > 0,2$). Allerdings ist das Ergebnis für alle drei Studien gleichgerichtet und statistisch signifikant (Tabelle 4-46). Über den Verlauf der Studie hinweg entwickelte sich dieser Effekt jedoch zu Gunsten der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe, allerdings statistisch knapp nicht signifikant: Tag 29: mittlere Differenz -5,43 [95 %-KI: -10,93; 0,08] und Tag 57: mittlere Differenz -6,75 [95 %-KI: -14,41; 0,91]). Die Effekte sind zu beiden Zeitpunkten heterogen ($p < 0,05$). Zu beiden Zeitpunkten sind die beiden Phase III-Studien (PEP005-016 und PEP005-025) jeweils statistisch homogen ($p > 0,2$) und zeigen ein gleichgerichtetes, statistisch signifikantes Ergebnis. Für die Studie PEP005-015 ist das Ergebnis gleichgerichtet, allerdings statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-46). Die Studienprotokolle der 3 Studien sind sehr ähnlich, so dass die Gründe für die gefundene Heterogenität unklar sind.

Studien an Stamm und Extremitäten PEP005-014 und PEP005-028

An Tag 8 gab es für die gepoolten Studien PEP005-014/PEP005-028 für die Skalen „Emotions“ und „Functioning“ keinen statistischen Unterschied, lediglich für die Skala „Symptoms“ waren die Werte für Vehikelgel erwartungsgemäß besser. Bereits an Tag 29 und 57 waren die Werte für die Skalen „Emotions“ und „Functioning“ statistisch signifikant in einem höheren Ausmaß in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe reduziert, was für eine größere Verbesserung der Lebensqualität bezüglich der Hautkrankheit in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe steht. In der Skala „Symptoms“ war kein Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel und Vehikelgel mehr feststellbar.

4.3.1.3.1.8 **UEs – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts UEs

Studie	**Operationalisierung**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	UEs wurden operationalisiert als: - Gesamtrate der UEs, definiert als der Anteil der Patienten, die ein UE hatten - Rate der therapiebedingten UEs, definiert als Anteil der Patienten, die ein UE hatten, dass vom Prüfarzt als therapiebedingt kategorisiert wurde - Rate der SUEs, definiert als der Anteil der Patienten, die ein SUE hatten - Rate der Therapieabbrüche aufgrund UEs In Übereinstimmung mit der ICH E2A Leitlinie (*Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*) war ein UE als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten unter Studienmedikation unabhängig von einem Kausalzusammenhang zur Behandlung definiert. Ein UE konnte daher jegliches nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormen Laborwerts), Symptom oder jegliche mit der Studienmedikation zeitlich assoziierte Krankheit sein unabhängig davon, ob es einen Zusammenhang mit der Prüfmedikation gab. Bereits vor dem Einschluss aufgetretene Ereignisse bestehende Zustände, die sich während des Behandlungszeitraums verschlechterten, mussten als UE angezeigt werden. Alle UEs, die während der Studie von Tag 1 nach Behandlung bis Tag 57 auftraten, mussten im CRF einzeln aufgeführt werden, inklusive solcher Details wie Art des Ereignisses, Schwerwiegen, Schweregrad, anatomische Lokalisation, Häufigkeit, Startdatum, Dauer, ergriffene Maßnahme, Ausgang und Zusammenhang zur Studienmedikation. Jegliche Hautläsionen und/oder Ereignisse, die beim Screening oder vor der Behandlung an Tag 1 identifiziert wurden, mussten als Krankengeschichte im CRF dokumentiert und nicht als UE berichtet werden. Lokale Hautreaktionen werden gesondert aufgeführt (Abschnitt 4.3.1.3.1.9). Abnorme Proliferation innerhalb der Behandlungsfläche musste evaluiert und als UE oder SUE gemeldet werden. SUEs wurden als jegliche nachteilige medizinische Ereignisse definiert, die eines der folgenden Kriterien erfüllte: mit dem Tod endeten, lebensbedrohlich war, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte, zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung oder einer angeborenen Anomalie Missbildung oder zu einem Geburtsfehler führte oder jegliches andere medizinisch signifikante Ereignis. UEs und SUEs wurden an den Visiten an Tag 1, 4, 8, 15, 29 und 57 und außerhalb der Visiten gemeldet und bewertet. SUEs wurden zusätzlich beim Screening untersucht. Zusätzlich wurden alle klinisch signifikanten behandlungsbedingten UEs, die an Tag 57 immer noch vorhanden waren, alle 7 bis 28 Tage beobachtet bis das UE abgeklungen oder als klinisch stabil einzuschätzen war.

Studie	**Operationalisierung**
Studienberichte, jeweils S. 33-35	
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-014/ PEP005-028	UEs wurden operationalisiert als: - Gesamtrate der UEs, definiert als der Anteil der Patienten, die ein UE hatten - Rate der therapiebedingten UEs, definiert als Anteil der Patienten, die ein UE hatten, dass vom Prüfarzt als therapiebedingt kategorisiert wurde - Rate der SUEs, definiert als der Anteil der Patienten, die ein SUE hatten - Rate der Therapieabbrüche aufgrund UEs In Übereinstimmung mit der ICH E2A Leitlinie (*Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*) war ein UE als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten unter Studienmedikation unabhängig von einem Kausalzusammenhang zur Behandlung definiert. Ein UE konnte daher jegliches nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormen Laborwerts), Symptom oder jegliche mit der Studienmedikation zeitlich assoziierte Krankheit sein unabhängig davon, ob es einen Zusammenhang mit der Prüfmedikation gab. Bereits vor dem Einschluss aufgetretene Ereignisse bestehende Zustände, die sich während des Behandlungszeitraums verschlechterten, mussten als UE angezeigt werden. Alle UEs, die während der Studie von Tag 1 nach Behandlung bis Tag 57 auftraten, mussten im CRF einzeln aufgeführt werden, inklusive solcher Details wie Art des Ereignisses, Schwerwiegen, Schweregrad, anatomische Lokalisation, Häufigkeit, Startdatum, Dauer, ergriffene Maßnahme, Ausgang und Zusammenhang zur Studienmedikation. Jegliche Hautläsionen und/oder Ereignisse, die beim Screening oder vor der Behandlung an Tag 1 identifiziert wurden, mussten als Krankengeschichte im CRF dokumentiert und nicht als UE berichtet werden. Lokale Hautreaktionen werden gesondert aufgeführt (Abschnitt 4.3.1.3.1.9). Abnorme Proliferation innerhalb der Behandlungsfläche musste evaluiert und als UE oder SUE gemeldet werden. SUEs wurden als jegliche nachteilige medizinische Ereignisse definiert, die eines der folgenden Kriterien erfüllte: mit dem Tod endeten, lebensbedrohlich war, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte, zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung oder einer angeborenen Anomalie Missbildung oder zu einem Geburtsfehler führte oder jegliches andere medizinisch signifikante Ereignis. UEs und SUEs wurden an den Visiten an Tag 1, 3, 8, 15, 29 und 57 und außerhalb der Visiten gemeldet und bewertet. SUEs wurden zusätzlich beim Screening untersucht. Zusätzlich wurden alle klinisch signifikanten behandlungsbedingten UEs, die an Tag 57 immer noch vorhanden waren, alle 7 bis 28 Tage beobachtet bis das UE abgeklungen oder als klinisch stabil einzuschätzen war.
Studienberichte, jeweils S. 33-35	
CRF: Datenerfassungsbogen (*case report form*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ergibt sich für den Endpunkt UE ein Hinweis auf niedriges Verzerrungspotential.

Der Endpunkt UE wurde verblindet erhoben. Die Darstellung erfolgte rein deskriptiv und erfüllte das ITT-Prinzip, da die ausgewertete Population für Sicherheitsparameter (Safety Analysis Set) weniger als 5 % von der ITT Population abweicht.

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt und es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. Die Berichterstattung der UEs erfolgte ergebnisabhängig, was für diesen Endpunkt eine übliche Vorgehensweise ist und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt. Somit liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UEs für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für UEs aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**N**	**Patienten mit UEs [n (%)]**	Anzahl der UEs	**Patienten mit therapiebedingten UEs [n (%)]**	Anzahl der therapiebedingten UEs	**Patienten mit SUEs [n (%)]**	Anzahl der SUEs	**Patienten mit UEs, die zum Therapieabbruch führten [n (%)]**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:								
PEP005-015								
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	32	22 (68,8)	59	17 (53,1)	44	1 (3,1)	2	0
Vehikelgel	33	6 (18,2)	11	4 (12,1)	4	0	0	0
Studienbericht S. 71								
PEP005-016								
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	132	62 (47,0)	110	46 (34,8)	73	2 (1,5)	4	1 (0,8)
Vehikelgel	135	31 (23,0)	63	7 (5,2)	8	2 (1,5)	3	0
Studienbericht S. 67								
PEP005-025								
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	142	40 (28,2)	84	26 (18,3)	49	1 (0,7)	2	2 (1,4)
Vehikelgel	136	29 (21,3)	44	4 (2,9)	5	0	0	0
Studienbericht S. 66								
Studien an Stamm und Extremitäten:								
PEP005-014								
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	125	40 (32,0)	72	7 (5,6)	11	1 (0,8)	1	1 (0,8)
Vehikelgel	129	37 (28,7)	62	1 (0,8)	1	3 (2,3)	3	0
Studienbericht S. 71								

Studie	**N**	**Patienten mit UEs [n (%)]**	Anzahl der UEs	**Patienten mit therapiebedingten UEs [n (%)]**	Anzahl der therapiebedingten UEs	**Patienten mit SUEs [n (%)]**	Anzahl der SUEs	**Patienten mit UEs, die zum Therapieabbruch führten [n (%)]**
PEP005-028								
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	100	35 (35,0)	83	22 (22,0)	32	2 (2,0)	2	0
Vehikelgel	103	26 (25,2)	36	1 (1,0)	1	2 (1,9)	2	0
Studienbericht S. 68								
UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis								

In allen Studien an Gesicht und Kopfhaut war der Anteil der Patienten mit UEs und therapiebedingten UEs in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe höher als in der Vehikelgruppe. Die Anzahl der Patienten mit SUEs und UEs, die zum Therapieabbruch führten, war in allen Studien sehr gering und wurden in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig gemeldet.

In Studien an Stamm und Extremitäten berichteten annähernd gleich viele Patienten in beiden Behandlungsgruppen UEs, allerdings unterschied sich die Anzahl therapiebedingter UEs deutlich zwischen der Patientengruppe, die Ingenolmebutat Gel (0,05 %) erhielt, und der Patientengruppe, die Vehikelgel anwendete. Die Anzahl der Patienten mitSUEs und UEs, die zum Therapieabbruch führten, war – wie bei Studien an Gesicht und Kopfhaut – in allen Studien sehr gering und wurden in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig gemeldet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da es sich bei dem Endpunkt UEs um eine deskriptive Aufstellung der Anzahl an Ereignissen darstellt und keine weiterführende Statistik durchgeführt wurde (Errechnung von Mittelwerten, p-Werten, Standardabweichung (SD) und/oder KI), führt eine additive Darstellung nicht zu einer Zusatzinformation und entfällt an dieser Stelle.

4.3.1.3.1.9 **Lokale Hautreaktionen – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts lokale Hautreaktionen

Studie	Operationalisierung
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	Lokale Hautreaktionen, die bewertet wurden, umfassten: Rötung, Schuppung, Krustenbildung, Schwellung, Vesikulation/Pustelbildung und Erosion/Ulzeration. Alle Reaktionen wurden von Grad 0 bis 4 eingestuft: Rötung: 0 = nicht vorhanden, 1 = leicht rosa (< 50 %), 2 = rosa oder leicht rot (> 50 %), 3 = rot innerhalb der Behandlungsfläche, 4 = rot bis außerhalb des Behandlungsbereichs; Schuppung: 0 = nicht vorhanden, 1 = einzelne Läsionen, 2 = < 50 %, 3 = > 50 %, 4 = bis auch außerhalb des Behandlungsbereichs; Krustenbildung: 0 = nicht vorhanden, 1 = einzelne Kruste, 2 = < 50 %, 3 = > 50 %, 4 = bis außerhalb des Behandlungsbereichs; Schwellung: 0 = nicht vorhanden, 1 = geringe, läsionsspezifische Ödembildung einzelne Läsion, 2 = tastbares Ödem, welches über die individuelle Läsion hinausreicht < 50 %, 3 = konfluente und/oder sichtbare Ödembildung > 50 %, 4 = deutliche Schwellung, die über das Behandlungsareal hinausreicht; Bläschen- bzw. Pustelbildung: 0 = nicht vorhanden, 1 = einzelne Bläschen, Vesikel, 2 = Transsudat oder Pusteln mit oder ohne Vesikel-, Bläschenbildung < 50 %, 3 = Transsudat oder Pusteln mit oder ohne Vesikel-, Bläschenbildung > 50 %, 4 = Transsudat oder Pusteln mit oder ohne Vesikel-, Bläschenbildung bis über den Behandlungsbereich hinaus; Erosion/Ulzeration: 0 = nicht vorhanden, 1 = läsionsspezifische Erosion, 2 = Erosion bei mehr als einer Läsion, 3 = Erosion > 50 %, 4 = schwarzer Schorf oder Ulzeration. LSRs wurden an den Visiten an Tag 1, 4, 8, 15, 29 und 57 bewertet. Zusätzlich wurden alle therapiebedingten und nicht stabilen LSRs, die an Tag 57 stärker ausgeprägt waren als an Baseline, alle 7 bis 28 Tage weiter beobachtet bis sie abgeklungen oder als klinisch stabil einzuschätzen waren. Die Untersuchung wurde immer durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Hautreaktionen, die nicht den Kriterien der LSR-Skala entsprachen wurden als UE aufgenommen.
Studienberichte, jeweils S. 29, 30	
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-014/ PEP005-028	Lokale Hautreaktionen, die bewertet wurden, umfassten: Rötung, Schuppung, Krustenbildung, Schwellung, Vesikulation/Pustelbildung und Erosion/Ulzeration. Alle Reaktionen wurden von Grad 0 bis 4 eingestuft: Rötung: 0 = nicht vorhanden, 1 = leicht rosa (< 50 %), 2 = rosa oder leicht rot (> 50 %), 3 = rot innerhalb der Behandlungsfläche, 4 = rot bis außerhalb des Behandlungsbereichs; Schuppung: 0 = nicht vorhanden, 1 = einzelne Läsionen, 2 = < 50 %, 3 = > 50 %, 4 = bis auch außerhalb des Behandlungsbereichs; Krustenbildung: 0 = nicht vorhanden, 1 = einzelne Kruste, 2 = < 50 %, 3 = > 50 %, 4 = bis außerhalb des Behandlungsbereichs; Schwellung: 0 = nicht vorhanden, 1 = geringe, läsionsspezifische Ödembildung einzelne Läsion, 2 = tastbares Ödem, welches über die individuelle Läsion hinausreicht < 50 %, 3 = konfluente und/oder sichtbare Ödembildung > 50 %, 4 = deutliche Schwellung, die über das Behandlungsareal hinausreicht; Bläschen- bzw. Pustelbildung: 0 = nicht vorhanden, 1 = einzelne Bläschen, Vesikel, 2 = Transsudat oder Pusteln mit oder ohne Vesikel-, Bläschenbildung < 50 %, 3 = Transsudat oder Pusteln mit oder ohne Vesikel-, Bläschenbildung > 50 %, 4 = Transsudat oder Pusteln mit oder ohne Vesikel-, Bläschenbildung bis über den Behandlungsbereich hinaus; Erosion/Ulzeration: 0 = nicht vorhanden, 1 = läsionsspezifische Erosion, 2 = Erosion bei mehr als einer Läsion, 3 = Erosion > 50 %, 4 = schwarzer Schorf oder Ulzeration. LSRs wurden an den Visiten an Tag 1, 3, 8, 15, 29 und 57 bewertet. Zusätzlich wurden alle therapiebedingten und nicht stabilen LSRs, die an Tag 57 stärker ausgeprägt waren als an Baseline, alle 7 bis 28 Tage beobachtet bis sie abgeklungen oder als klinisch stabil einzuschätzen waren. Die Untersuchung wurde immer durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Hautreaktionen, die nicht den Kriterien

Studie	Operationalisierung
	der LSR-Skala entsprachen wurden als UE aufgenommen.
	Studienberichte, jeweils S. 30
UE: Unerwünschtes Ereignis; LSR: Lokale Hautreaktion	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für lokale Hautreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ergibt sich für den Endpunkt LSRs ein Hinweis auf niedriges Verzerrungspotential.

Der Endpunkt LSRs wurde verblindet erhoben. Die Darstellung erfolgte rein deskriptiv und erfüllte das ITT-Prinzip, da die ausgewertete Population für Sicherheitsparameter (Safety Analysis Set) weniger als 5 % von der ITT Population abweicht.

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt und es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. Die Berichterstattung der LSRs erfolgte ergebnisabhängig, was für

diesen Endpunkt eine übliche Vorgehensweise ist und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt. Somit liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt LSRs ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt LSRs für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für lokale Hautreaktionen (LSRs) (Mean Composite Score) an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Gesicht und Kopfhaut)

Studie	**Gesamt**		**Gesicht**		**Kopfhaut**	
	Mittelwert (SD)	**Veränderung zur Baseline: Mittelwert (SD)**	**Mittelwert (SD)**	**Veränderung zur Baseline: Mittelwert (SD)**	**Mittelwert (SD)**	**Veränderung zur Baseline: Mittelwert (SD)**
PEP005-015						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N =32)	0,8 (1,3) (N = 32)	-0,4 (1,4)	1,0 (1,5) (N = 24)	-0,6 (1,6)	0,5 (0,8) (N = 8)	0,0 (0,5)
Vehikelgel (N =33)	1,1 (0,9) (N = 33)	-0,6 (1,1)	1,0 (1,0) (N = 25)	-0,6 (1,3)	1,3 (0,7) (N = 8)	-0,6 (0,5)
Studienbericht S.	76, 78, 79					
PEP005-016						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 132)	0,80 (0,97) (N = 131)	-0,91 (1,77)	0,75 (0,94) (N = 106)	-0,87 (1,77)	1,00 (1,08) (N = 25)	-1,08 (1,78)
Vehikelgel (N = 135)	1,23 (1,48) (N = 134)	0,02 (1,31)	1,23 (1,53) (N = 109)	0,02 (1,28)	1,24 (1,23) (N = 25)	0,04 (1,43)
Studienbericht S.	78, 80					
PEP005-025						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 142)	0,55 (0,90) (N = 142)	-0,59 (1,20)	0,50 (0,85) (N = 111)	-0,60 (1,16)	0,74 (1,03) (N = 31)	-0,55 (1,34)
Vehikelgel (N = 136)	0,84 (0,95) (N = 136)	-0,24 (0,78)	0,78 (0,90) (N = 111)	-0,31 (0,83)	1,08 (1,15) (N = 25)	0,04 (0,45)
Studienbericht S.	77, 79					
SD: Standardabweichung						

Tabelle 4-54: Ergebnisse für lokale Hautreaktionen (LSRs) (Mean Composite Score) an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Stamm und Extremitäten)

Studie	**Gesamt**		**Arm**		**Handrücken**		**Brust**		**Andere** [a]	
	Mittelwert (SD)	**Veränderung zur Baseline: Mittelwert (SD)**	**Mittelwert (SD)**	**Veränderung zur Baseline: Mittelwert (SD)**	**Mittelwert (SD)**	**Veränderung zur Baseline: Mittelwert (SD)**	**Mittelwert (SD)**	**Veränderung zur Baseline: Mittelwert (SD)**	**Mittelwert (SD)**	**Veränderung zur Baseline: Mittelwert (SD)**
PEP005-014										
Ingenol-mebutat Gel (0,05 %) (N = 125)	0,8 (1,50) (N = 125)	-0,2 (1,57)	0,8 (1,26) (N = 83)	-0,3 (1,36)	0,6 (1,22) (N = 25)	-0,2 (1,32)	0,6 (0,53) (N = 9)	-0,6 (0,53)	2,0 (3,70) (N = 8)	0,9 (3,72)
Vehikelgel (N = 129)	0,7 (0,93) (N = 129)	-0,3 (0,84)	0,6 (0,92) (N = 82)	-0,3 (0,86)	0,7 (0,86) (N = 29)	-0,3 (0,65)	1,0 (1,20) (N = 8)	0,1 (0,83)	1,0 (1,05) (N = 10)	-0,5 (1,18)
Studienbericht S. 78, 80										
PEP005-028										
Ingenol-mebutat Gel (0,05 %) (N = 100)	0,72 (0,84) (N = 100)	-0,28 (1,14)	0,61 (0,87) (N = 59)	-0,20 (1,00)	0,82 (0,72) (N = 28)	-0,57 (1,26)	1,40 (1,14) (N = 5)	0,60 (0,55)	0,75 (0,71) (N = 8)	-0,38 (1,69)
Vehikelgel (N = 103)	1,02 (1,06) (N = 101)	-0,28 (1,10)	0,94 (1,18) (N = 66)	-0,30 (0,91)	1,31 (0,74) (N = 26)	-0,38 (1,50)	1,00 (1,00) (N = 3)	0,00 (1,00)	0,67 (0,82) (N = 6)	0,33 (1,03)
Studienbericht S. 74-76										

SD: Standardabweichung;
[a] Schulter, Rücken, Beine

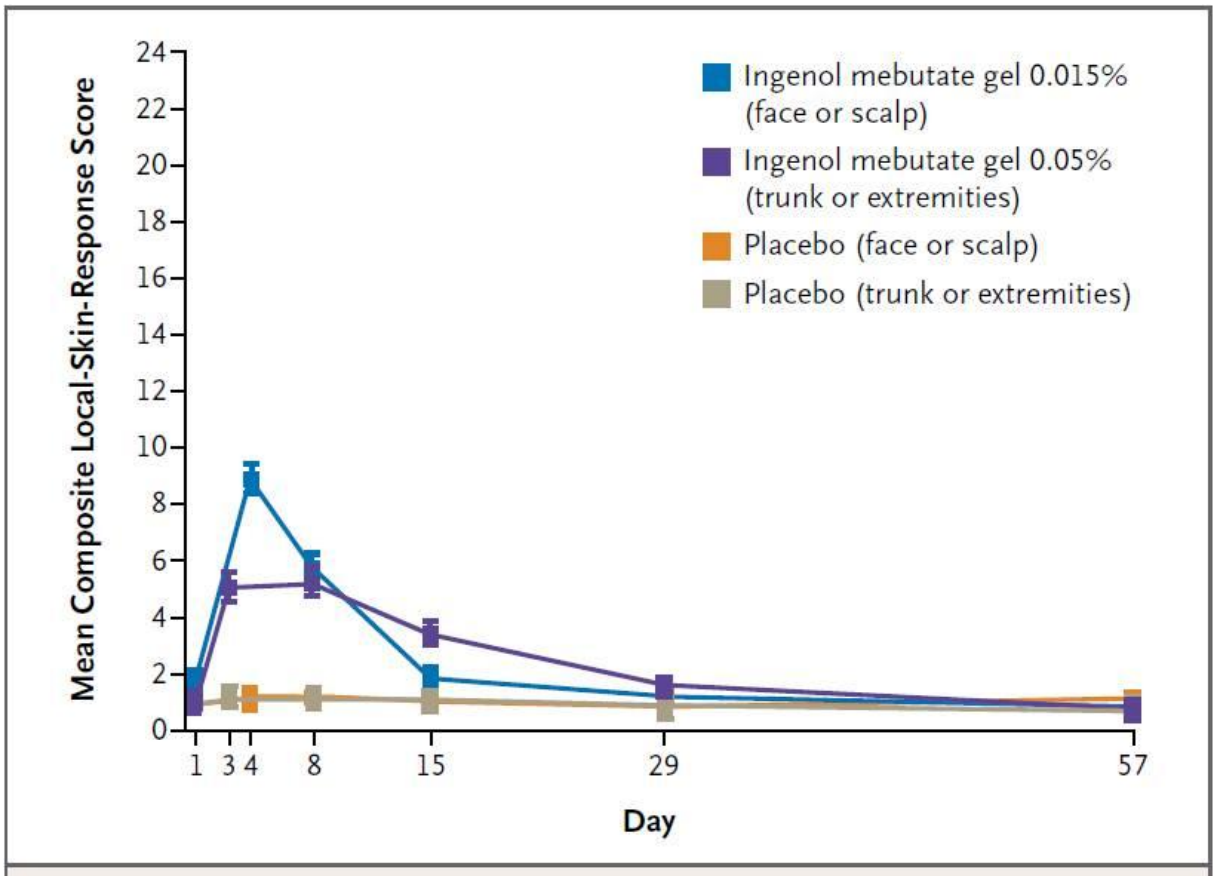


Figure 3. Time Course of Mean Composite Local-Skin-Response Scores in the Safety Population.

Abbildung 4-3: Zeitlicher Verlauf des durchschnittlichen LSR Composite Score in der Safety Population der Studien PEP005-014, PEP005-016, PEP005-025 und PEP005-028 (Lebwohl 2012).

Der LSR Composite Score ist die Summe der 6 einzelnen Response Scores (die von 0 bis 4 gewertet werden). Er wurde bei jeder Visite für jeden Patienten berechnet, das Maximum liegt bei 24. Für die Studien an Gesicht und Kopfhaut wurden die Patienten an Tag 1, 4, 8, 15, 29 und 57 untersucht, für die Studien an Stamm und Extremitäten wurden die Patienten an Tag 1, 3, 8, 15, 29 und 57 untersucht. Balken stellen den Standardfehler dar.

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025

Die häufigsten LSRs waren Rötung und Schuppung/Krustenbildung. Grad 4 LSRs wurden bei ca. 25-30 % der Patienten der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe beobachtet. 11 von 32 Patienten (10 im Gesicht behandelt, einer auf der Kopfhaut) in der Studie PEP005-015, 39 von 132 Patienten (alle im Gesicht behandelt) in der Studie PEP005-016 bzw. 35 von 142 Patienten (27 im Gesicht behandelt, 8 auf der Kopfhaut) in der Studie PEP005-025 hatten mindestens eine Grad 4 LSR. Die meisten LSRs waren an Tag 29 wieder bei oder unter Baselinelevel, nur 2 von 132 Patienten aus der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und

einer von 135 Patienten aus der Vehikelgruppe aus Studie PEP005-016 hatten an Tag 57 eine Grad 3 LSR.Zwei Patienten benötigten aufgrund von Grad 0 auf Grad 1 gesteigerten LSRs an Tag 57 Follow-up Untersuchungen nach Studienende. Diese LSRs verschwanden an Tag 70 bzw. 71. LSR-Werte von im Gesicht behandelten Patienten waren mit Ausnahme von einem Patienten aus Studie PEP005-015 ab Tag 29 unter den Baselinewerten, die Werte von auf der Kopfhaut behandelten Patienten waren ab Tag 29 wieder auf Baselinelevel (Abbildung 4-3).

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 und PEP005-028

Die häufigsten LSRs waren Rötung und Schuppung/ Krustenbildung.

In Studie PEP005-014 brach ein Patient die Studienmedikation aufgrund von LSRs ab. 34 Patienten hatten an Tag 57 ein oder mehr LSRs mit einem erhöhten Grad im Vergleich zur Baseline, 23 von 125 Patienten aus der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe und 11 von 129 aus der Vehikelgruppe. Die meisten LSRs waren um einen Grad höher. 4 LSRs waren um mehr als einen Grad erhöht, sanken aber wieder auf oder nahezu auf Baselinelevel in der Nachverfolgung.

In Studie PEP005-028 hatten 6 Patienten eine Follow-up Visite, 5 von 100 aus der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe (an Tag 68, 70, 83 und zweimal an Tag 85) und einer von 103 aus der Vehikelgruppe (an Tag 80). Alle LSRs dieser Patienten waren bei dieser Visite bei oder unter Baselinelevel.

In beiden Studien waren die durchschnittlichen LSR-Werte an Tag 29 fast und an Tag 57 wieder auf Baseline Level für die meisten anatomischen Lokalisationen (Abbildung 4-3). Die beobachteten Unterschiede für Brust und andere anatomische Lokalisation müssen mit Vorsicht betrachtet werden, da die Stichprobengröße sehr klein ist. Die Häufigkeit von Schwellungen, Erosion und Ulzeration war wieder nah bei Baselinelevel in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe. In der Vehikelgruppe war die Häufigkeit von LSRs über alle Begutachtungen hinweg ähnlich.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Ergebnisse der Studien PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025 und PEP005-014 und PEP005-028 für lokale Hautreaktionen wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zusammengefasst.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für lokale Hautreaktionen (LSRs) (Mean Composite Score) an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analysen für Studien an Gesicht und Kopfhaut)

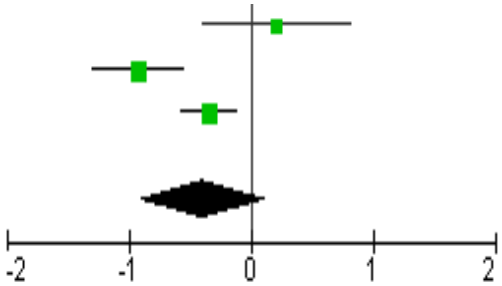
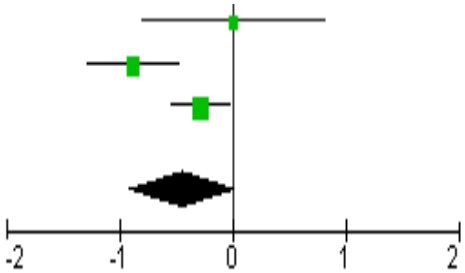
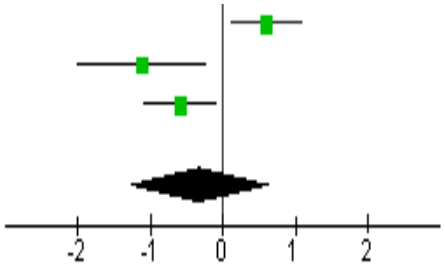
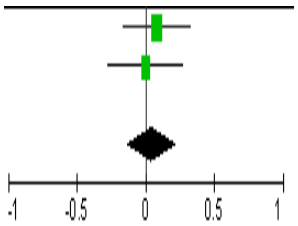
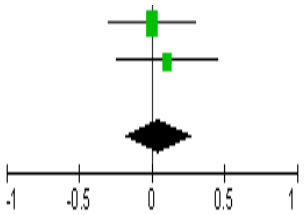
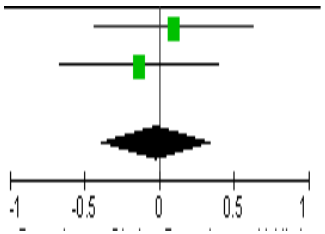
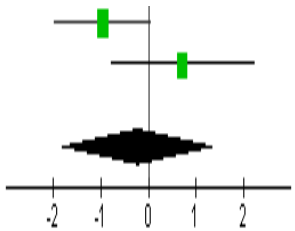
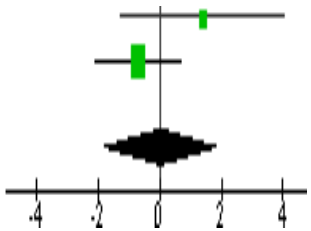
Studie	**Gesamt** **N** **Mittlere Differenz der Veränderungen [95 %-KI]**	**Gesicht** **N** **Mittlere Differenz der Veränderungen [95 %-KI]**	**Kopfhaut** **N** **Mittlere Differenz der Veränderungen [95 %-KI]**
PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025			
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	305 -0,40 [-0,93; 0,12]	241 -0,45 [-0,93; -0,03]	64 -0,33 [-1,32; 0,67].
Vehikelgel	303	245	58
Forest-Plot	 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Zugunsten von Vehikelgel	 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Zugunsten von Vehikelgel	 Zugunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Zugunsten von Vehikelgel
Heterogenität	Tau²=0,17; Chi²=11,27; df=2 (P=0,004); I²=82%; Z=1,50 (P=0,13)	Tau²=0,12; Chi²=6,88; df=2 (P=0,03); I²=71%; Z=1,83 (P=0,07)	Tau²=0,66; Chi²=16,43; df=2 (P<0,001); I²=88%; Z=0,64 (P=0,52)
KI = Konfidenzintervall			

Tabelle 4-56: Ergebnisse für lokale Hautreaktionen (LSRs) (Mean Composite Score) an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analysen für Studien an Stamm und Extremitäten)

Studie	**Gesamt**		**Arm**		**Handrücken**		**Brust**		**Andere [a]**	
	N	**Mittlere Differenz der Veränderungen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz der Veränderungen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz der Veränderungen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz der Veränderungen [95 %-KI]**	**N**	**Mittlere Differenz der Veränderungen [95 %-KI]**
PEP005-014 und PEP005-028										
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 225)	225	0,05 [-0,17; 0,27]	142	0,05 [-0,19; 0,29]	53	-0,01 [-0,46; 0,44]	14	-0,16 [-1,41; 1,10]	16	0,03 [-1,94; 2,00]
Vehikelgel (N = 232)	230		148		55		11		16	
Forest-Plot	 Zugunsten von Ingenol-mebutat Gel (0,05 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenol-mebutat Gel (0,05 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenol-mebutat Gel (0,05 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenol-mebutat Gel (0,05 %) Zugunsten von Vehikelgel		 Zugunsten von Ingenol-mebutat Gel (0,05 %) Zugunsten von Vehikelgel	
Heterogenität	Tau²=0,00; Chi²=0,20; df=2 (P=0,66); I²=0%; Z=0,44 (P=0,66)		Tau²=0,00; Chi²=0,16; df=2 (P=0,69); I²=0%; Z=0,42 (P=0,68)		Tau²=0,00; Chi²=0,37; df=2 (P=0,54); I²=0%; Z=0,03 (P=0,97)		Tau²=0,59; Chi²=3,31; df=2 (P=0,07); I²=70%; Z=0,24 (P=0,81)		Tau²=1,02; Chi²=1,85; df=2 (P=0,17); I²=46%; Z=0,03 (P=0,98)	

KI = Konfidenzintervall
[a] Schulter, Rücken, Beine und Brust

Studien an Gesicht und Kopfhaut:

Im Schnitt ist für die Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut die mittlere Veränderung im LSR-Score an Tag 57 im Vergleich zur Baseline für Ingenolmebutat Gel (0,015 %) stärker ausgeprägt als für das Vehikelgel, allerdings nicht signifikant: mittlere Differenz -0,40 [95 %-KI: -0,93; 0,12] (Tabelle 4-55).

Die Studien sind heterogen (p=0,004). Es lassen sich für diesen Endpunkt keine homogenen Studienkombinationen identifizieren. Dabei zeigen die beiden Phase III- Studien (PEP005-016 und PEP005-028) ein gleichgerichtetes, statistisch signifikantes Ergebnis an. Für die Studie PEP005-015 ist das Ergebnis anders gerichtet, allerdings statistisch nicht signifikant. Die Studienprotokolle der 3 Studien sind sehr ähnlich, so dass die Gründe für die gefundene Heterogenität unklar sind.

Studien an Stamm und Extremitäten:

Für alle Lokalisationen an Stamm und Extremitäten gesamt ist die mittlere Veränderung im LSR-Score an Tag 57 im Vergleich zur Baseline für Ingenolmebutat Gel (0,05 %) stärker ausgeprägt als für das Vehikelgel, allerdings nicht signifikant: (mittlere Veränderung -0,45 [95 %-KI: -0,93; 0,03]) (Tabelle 4-56).

Die Studien sind homogen (p >0,2).

4.3.1.3.1.10 Lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung)

Studie	Operationalisierung
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	Lokale Nebenwirkungen der Haut, die betrachtet wurden, umfassten: Hypo- und Hyperpigmentierung und Narbenbildung. Diese wurden an den Visiten an Tag 1, 4, 8, 15, 29 und 57 bewertet. Zusätzlich wurden alle therapiebedingten lokalen Nebenwirkungen der Haut, die an Tag 57 stärker ausgeprägt waren als an Baseline, alle 28 Tage beobachtet bis sie abgeklungen oder als klinisch vernachlässigbar einzuschätzen waren. Kriterien: 0: Fehlende Werte für Baseline oder Tag 57 1: Nicht vorhanden bei Baseline – nicht vorhanden an Tag 57 2: Vorhanden bei Baseline – vorhanden an Tag 57 3: Nicht vorhanden bei Baseline – vorhanden an Tag 57 4: Vorhanden bei Baseline – nicht vorhanden an Tag 57
Studienberichte, jeweils S. 27, 30; (LEO Pharma 2010a) S. 754-756	
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-014/ PEP005-028	Lokale Nebenwirkungen der Haut, die betrachtet wurden, umfassten: Hypo- und Hyperpigmentierung und Narbenbildung. Diese wurden an den Visiten an Tag 1, 3, 8, 15, 29 und 57 bewertet. Zusätzlich wurden alle therapiebedingten lokalen Nebenwirkungen der Haut, die an Tag 57 stärker ausgeprägt waren als an Baseline, alle 28 Tage beobachtet bis sie abgeklungen oder als klinisch vernachlässigbar einzuschätzen waren. Kriterien: 0: Fehlende Werte für Baseline oder Tag 57 1: Nicht vorhanden bei Baseline – nicht vorhanden an Tag 57 2: Vorhanden bei Baseline – vorhanden an Tag 57 3: Nicht vorhanden bei Baseline – vorhanden an Tag 57 4: Vorhanden bei Baseline – nicht vorhanden an Tag 57
Studienberichte, jeweils S. 28, 30, 31; (LEO Pharma 2010a) S. 754-756	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ergibt sich für den Endpunkt lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung) ein Hinweis auf niedriges Verzerrungspotential. Der Endpunkt lokale Nebenwirkungen der Haut wurde verblindet erhoben. Die Darstellung erfolgte rein deskriptiv und erfüllte das ITT-Prinzip, da die ausgewertete Population für Sicherheitsparameter (Safety Analysis Set) weniger als 5 % von der ITT Population abweicht. Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt und es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. Die Berichterstattung der lokalen Nebenwirkungen der Haut erfolgte ergebnisabhängig, was für diesen Endpunkt eine übliche Vorgehensweise ist und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt. Somit liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt lokale Nebenwirkungen der Haut ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt lokale Nebenwirkungen der Haut für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung) an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Hypopigmentierung** **n (%)**	**Hyperpigmentierung** **n (%)**	**Narbenbildung** **n (%)**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:			
PEP005-015			
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 32)	0: 2 (6,3) 1: 14 (43,8) 2: 11 (34,4) 3: 0 4:5 (15,6)	0: 2 (6,3) 1: 16 (50,0) 2: 10 (31,3) 3: 0 4: 4 (12,5)	0: 2 (6,3) 1: 20 (62,5) 2: 5 (15,6) 3: 0 4: 5 (15,6)
Vehikelgel (N = 33)	0: 0 1: 26 (78,8) 2: 5 (15,2) 3: 1 (3,0) 4: 1 (3,0)	0: 0 1: 17 (51,5) 2: 14 (42,4) 3: 1 (3,0) 4:1 (3,0)	0: 0 1: 30 (90,9) 2: 2 (6,1) 3: 0 4:1 (3,0)
(LEO Pharma 2010a)	S. 754	S. 755	S. 756
PEP005-016			
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 132)	0: 0 1: 111 (84,1) 2: 4 (3,0) 3: 2 (1,5) 4:15 (3,7)	0: 0 1: 113 (85,6) 2: 6 (4,5) 3: 1 (0,8) 4: 12 (9,1)	0: 0 1: 127 (96,2) 2: 1 (0,8) 3: 0 4: 4 (3,0)
Vehikelgel (N = 135)	0: 0 1: 124 (91,9) 2: 6 (4,4) 3: 0 4: 5 (3,7)	0: 0 1: 121(89,6) 2: 4 (3,0) 3: 1 (0,7) 4: 9 (6,7)	0: 0 1: 134 (99,3) 2: 0 3: 0 4: 1 (0,7)

Studie	**Hypopigmentierung** **n (%)**	**Hyperpigmentierung** **n (%)**	**Narbenbildung** **n (%)**
(LEO Pharma 2010a)	S. 757	S. 758	S. 759
PEP005-025			
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 142)	0: 0 1: 131 (92,3) 2: 4 (2,8) 3: 0 4: 7 (4,9)	0: 0 1: 123 (86,6) 2: 11 (7,7) 3: 1 (0,7) 4: 7 (4,9)	0: 0 1: 141 (99,3) 2: 0 3: 0 4: 1(0,7)
Vehikelgel (N = 136)	0: 0 1: 121 (89,0) 2: 12 (8,8) 3: 2 (1,5) 4: 1 (0,7)	0: 0 1: 121 (89,0) 2: 10 (7,4) 3: 2 (1,5) 4: 3 (2,2)	0: 0 1: 131 (96,3) 2: 4 (2,9) 3: 0 4: 1 (0,7)
(LEO Pharma 2010a)	S. 760	S. 761	S. 762
Studien an Stamm und Extremitäten:			
PEP005-014			
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 125)	0: 0 1: 121 (96,8) 2: 0 3: 1 (0,8) 4: 3 (2,4)	0: 0 1: 121 (96,8) 2: 0 3: 2 (1,6) 4: 2 (1,6)	0: 0 1: 120 (96,0) 2: 2 (1,6) 3: 0 4: 3 (2,4)
Vehikelgel (N = 129)	0: 0 1: 123 (95,3) 2: 0 3: 0 4: 6 (4,7)	0: 0 1: 121 (93,8) 2: 2 (1,6) 3: 1 (0,8) 4: 5 (3,9)	0: 0 1: 122 (94,6) 2: 4 (3,1) 3: 1 (0,8) 4: 2 (1,6)
(LEO Pharma 2010a)	S. 781	S. 782	S. 783

Studie	**Hypopigmentierung** **n (%)**	**Hyperpigmentierung** **n (%)**	**Narbenbildung** **n (%)**
PEP005-028			
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 100)	0: 0 1: 87 (87,0) 2: 4 (4,0) 3: 8 (8,0) 4: 1 (1,0)	0: 0 1: 91 (91,0) 2: 1 (1,0) 3: 1 (1,0) 4: 7 (7,0)	0: 0 1: 98 (98,0) 2: 0 3: 1 (1,0) 4: 1 (1,0)
Vehikelgel (N = 103)	0: 1 (1,0) 1: 94 (91,3) 2: 6 (5,8) 3: 0 4: 2 (1,9)	0: 1 (1,0) 1: 91 (88,3) 2: 7 (6,8) 3: 0 4: 4 (3,9)	0: 1 (1,0) 1: 102 (99,0) 2: 0 3: 0 4: 0
(LEO Pharma 2010a)	S. 796	S. 797	S. 798

n.a. nicht angegeben
0: Fehlende Werte für Baseline oder Tag 57
1: Nicht vorhanden bei Baseline – nicht vorhanden an Tag 57
2: Vorhanden bei Baseline – vorhanden an Tag 57
3: Nicht vorhanden bei Baseline – vorhanden an Tag 57
4: Vorhanden bei Baseline – nicht vorhanden an Tag 57

Insgesamt traten bei einem Großteil der Patienten keine lokalen Nebenwirkungen der Haut auf.

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025

Insgesamt waren in der Ingenolmebutat Gruppe über alle Studien 288 Patienten, in der Vehikelgel Gruppe 304 Patienten.

Bei insgesamt 5 Patienten, 2 aus der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 3 aus der Vehikelgruppe lag an Tag 57 Hypopigmentierung vor, die bei Baseline nicht vorhanden war.

Bei 34 Patienten verschwand bis zum Tag 57 eine Hypopigmentierung, die bei Baseline vorhanden war. Davon wurden 27 Patienten mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) behandelt.

Bei 6 Patienten, 2 aus der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 4 aus der Vehikelgruppe, lag an Tag 57 Hypergigmentierung vor, die bei Baseline nicht vorhanden war.

Bei 36 Patienten, 23 aus der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 13 aus der Vehikelgruppe, verschwanden bis zum Tag 57 Hyperpigmentierungen, die bei Baseline vorhanden waren.

Es wurde keine therapiebedingte Narbenbildung beobachtet, die an Baseline nicht vorhanden war. Jedoch verbesserte sich die Narbenbildung bei 13 Patienten, die bei Baseline schon Narben hatten, an Tag 57 dagegen nicht mehr. Davon gehörten 10 zur Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe.

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 und Studie PEP005-028

Insgesamt waren in der Ingenolmebutat Gruppe über alle Studien 225 Patienten, in der Vehikelgel Gruppe 232 Patienten.

Bei 9 Patienten der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe trat an Tag 57 Hypopigmentierung auf, die in der Vehikelgruppe nicht auftrat.

Bei 12 Patienten verschwand die Hypopigmentierung bis zum Tag 57. Davon waren 4 Patienten aus der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe.

Bei 4 Patienten trat an Tag 57 Hyperpigmentierung auf, davon waren 3 Patienten in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe. 18 Patienten, 9 aus der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe, erfuhren eine Verbesserung der Hyperpigmentierung von Baseline bis zum Tag 57.

Bei je einem Patienten aus der Vehikelgruppe und der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe trat Narbenbildung an Tag 57 auf, die an Baseline nicht vorhanden war. Bei 6 Patienten, 4 aus der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe, trat an Tag 57 eine Verbesserung der Narbenbildung im Vergleich zur Baseline auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da es sich bei dem Endpunkt lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung) um eine deskriptive Aufstellung der Anzahl an Ereignissen darstellt und keine weiterführende Statistik durchgeführt wurde (Errechnung von Mittelwerten, p-Werten, SD und/oder KI), führt eine additive Darstellung nicht zu einer Zusatzinformation und entfällt an dieser Stelle.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Es war in den Studienprotokollen a priori festgelegt, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analyse des primären Endpunkts vollständige Abheilungsrate einzubeziehen:

- Geographische Region
- Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht
- Fitzpatrick Hauttyp
- Anzahl der Läsionen bei Baseline

In den Studienprotokollen waren keine Subgruppenanalysen weiterer Endpunkte festgelegt. Dementsprechend liegen keine Ergebnisse von Subgruppenanalysen weiterer Endpunkte vor.

Tabelle 4-60: Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für vollständige Abheilungsrate an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Subgruppe	**Ingenolmebutat Gel n/N (%)**	**Vehikelgel n/N (%)**	**p-Wert[a]**	**Wald Odds Ratio [95 %-KI][b]**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:				
PEP005-015*	N = 26	N = 33		
Geographische Region				
USA	10/23 (43,5)	3/28 (10,7)	0,2815[d]	0,592 [0,228; 1,537]
Australien	1/3 (33,3)	0/5 (0,0)		
Altersgruppe				
< 65 Jahre	3/10 (30,0)	0/11 (0,0)	0,157[d]	0,623 [0,324; 1,200]
≥ 65 Jahre	8/16 (50,0)	3/22 (13,6)		
Geschlecht				
Männlich	9/23 (39,1)	2/28 (7,1)	0,0054[d]	0,254 [0,097; 0,667]
Weiblich	2/3 (66,7)	1/5 (20,0)		
Fitzpatrick Hauttyp[c]				
I / II	10/18 (55,6)	2/17 (11,8)	0,746[d]	1,113 [0,582; 2,129]
III / IV / V / VI	1/8 (12,5)	1/16 (6,3)		
Anzahl Läsionen bei Baseline				
4, 5 oder 6	8/19 (42,1)	3/26 (11,5)	0,0067[d]	3,404 [1,403; 8,256]
7 oder 8	3/7 (42,9)	0/7 (0,0)		
Studienbericht S. 247-249				
PEP005-016	N = 135	N = 134		
Geographische Region				0,951 [0,265; 3,412]
USA	46/125 (36,8)	3/126 (2,4)	< 0,001	
Australien	4/10 (40,0)	0/8	0,092	
Altersgruppe				1,121 [0,573; 2,194]
< 65 Jahre	27/71 (38,0)	2/77 (2,6)	< 0,001	

Studie/ Subgruppe	**Ingenolmebutat Gel n/N (%)**	**Vehikelgel n/N (%)**	**p-Wert[a]**	**Wald Odds Ratio [95 %-KI][b]**
≥ 65 Jahre	23/64 (35,9)	1/57 (1,8)	< 0,001	
Geschlecht				0,431 [0,171; 1,091]
Männlich	40/116 (34,5)	2/120 (1,7)	< 0,001	
Weiblich	10/19 (52,6)	1/14 (7,1)	0,009	
Fitzpatrick Hauttyp[c]				0,623 [0,315; 1,232]
I / II	26/82 (31,7)	2/69 (2,9)	< 0,001	
III / IV / V / VI	24/53 (45,3)	1/65 (1,5)	< 0,001	
Anzahl Läsionen bei Baseline				1,286 [0,615; 2,686]
4, 5 oder 6	35/91 (38,5)	3/111 (2,7)	< 0,001	
7 oder 8	15/44 (34,1)	0/23	0,001	
Studienbericht S. 60				
PEP005-025	N = 142	N = 136		
Geographische Region				2,868 [0,758; 10,85]
USA	64/131 (48,9)	7/124 (5,6)	< 0,001	
Australien	3/11 (27,3)	0/12	0,093	
Altersgruppe				1,664 [0,904; 3,064]
< 65 Jahre	38/73 (52,1)	5/63 (7,9)	< 0,001	
≥ 65 Jahre	29/69 (42,0)	2/73 (2,7)	< 0,001	
Geschlecht				0,728 [0,333; 1,592]
Männlich	52/117 (44,4)	7/112 (6,3)	< 0,001	
Weiblich	15/25 (60,0)	0/24	< 0,001	
Fitzpatrick Hauttyp[c]				1,809 [0,947; 3,453]
I / II	49/92 (53,3)	4/77 (5,2)	< 0,001	
III / IV / V / VI	18/50 (36,0)	3/59 (5,1)	< 0,001	
Anzahl Läsionen bei Baseline				2,908 [1,482; 5,706]
4, 5 oder 6	49/88 (55,7)	7/89 (7,9)	< 0,001	

Studie/ Subgruppe	**Ingenolmebutat Gel n/N (%)**	**Vehikelgel n/N (%)**	**p-Wert[a]**	**Wald Odds Ratio [95 %-KI][b]**
7 oder 8	18/54 (33,3)	0/47	< 0,001	
Studienbericht S. 59				
Studien an Stamm und Extremitäten:				
PEP005-014				
Geographische Region				n.a.
USA	n.a.	n.a.	n.a.	
Australien	n.a.	n.a.	n.a.	
Altersgruppe				n.a.
< 65 Jahre	n.a.	n.a.	n.a.	
≥ 65 Jahre	n.a.	n.a.	n.a.	
Geschlecht				n.a.
Männlich	n.a.	n.a.	n.a.	
Weiblich	n.a.	n.a.	n.a.	
Fitzpatrick Hauttyp[c]				n.a.
I / II	n.a.	n.a.	n.a.	
III / IV / V / VI	n.a.	n.a.	n.a.	
Anzahl Läsionen bei Baseline				n.a.
4, 5 oder 6	n.a.	n.a.	n.a.	
7 oder 8	n.a.	n.a.	n.a.	
PEP005-028	N = 100	N = 103		
Altersgruppe				1,582 [0,760; 3,293]
< 65 Jahre	25/48 (52,1 %)	1/52 (1,9 %)	< 0,001	
≥ 65 Jahre	17/52 (32,7 %)	4/51 (7,8 %)	0,003	
Geschlecht				0,857 [0,409; 1,795]
Männlich	24/59 (40,7 %)	3/68 (4,4 %)	< 0,001	

Studie/ Subgruppe	**Ingenolmebutat Gel n/N (%)**	**Vehikelgel n/N (%)**	**p-Wert[a]**	**Wald Odds Ratio [95 %-KI][b]**
Weiblich	18/41 (43,9 %)	2/35 (5,7 %)	< 0,001	
Fitzpatrick Hauttyp[c]				0,706 [0,335; 1,488]
I / II	24/62 (38,7 %)	3/69 (4,3 %)	< 0,001	
III / IV / V / VI	18/38 (47,4 %)	2/34 (5,9 %)	< 0,001	
Anzahl Läsionen bei Baseline				1,572 [0,598; 4,132]
4, 5 oder 6	36/82 (43,9 %)	4/74 (5,4 %)	< 0,001	
7 oder 8	6/18 (33,3 %)	1/29 (3,4 %)	0,009	

Studienbericht S. 59

KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht angegeben

[a] p-Werte wurden mit dem Fisher's Exact Test kontrolliert für Subgruppe von Interesse berechnet. Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.

[b] Wald Schätzer der Odds Ratio des Subgruppeneffekts wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells kontrolliert für den Behandlungseffekt berechnet.

[c] Fitzpatrick Hauttypkategorien wurden bisher folgendermaßen gruppiert I, II und III vs. IV, V und VI; in dieser Subgruppenanalyse wurden sie wie folgt gruppiert: I und II vs. III, IV, V und VI, da die Stichprobengrößen in den Subgruppen für die Analyse nicht adäquat wären.

[d] p-Wert bezieht sich auf die Wald Odds Ratio

*Die Daten der Studie PEP005-015 beziehen sich auf die per protocol Population, Daten der p-Werte und Wald Odds Ratio beziehen sich auf alle 8 Behandlungsarme.

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025

Subgruppenanalysen wurden für jede Behandlungsgruppe in den folgenden Kategorien durchgeführt: geographische Region, Geschlecht, Altersgruppe (< 65 oder ≥ 65 Jahre), Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen bei Baseline und Fitzpatrick Hauttyp. Für jede Subgruppe wurde die Wald Odds Ratio berechnet und innerhalb der Subgruppe wurde die Behandlungsgruppe anhand des exaktem Tests nach Fisherverglichen. Für alle Subgruppen außer der geographischen Region Australien war die vollständige Abheilungsrate signifikant höher in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe als in der Vehikelgruppe. Signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppenmerkmalen waren bis auf eine Ausnahme nicht feststellbar. In der Studie PEP005-025 unterscheidet sich die Gruppe der Patienten mit 4, 5 oder 6 Läsionen signifikant von der Patientengruppe mit 7 oder 8 Läsionen. Dieses Ergebnis wurde durch die anderen Studien nicht bestätigt.

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 und Studie PEP005-028

In der Studie PEP005-014 wurden keine Subgruppen a priori festgelegt und analysiert.

In der Studie PEP005-028 wurden Subgruppenanalysen für jede Behandlungsgruppe in den folgenden Kategorien durchgeführt: Geschlecht, Altersgruppe (< 65 oder ≥ 65 Jahre), Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen bei Baseline und Fitzpatrick Hauttyp. Für jede Subgruppe wurde die Wald Odds Ratio berechnet und innerhalb der Subgruppe wurde die Behandlungsgruppe anhand des exaktem Tests nach Fisher verglichen. Für alle Subgruppen außer der geographischen Region Australien war die vollständige Abheilungsrate signifikant höher in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe als in der Vehikelgruppe. Signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppenmerkmalen waren nicht feststellbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da zu den eingeschlossenen Studien gepoolte Analysen aus den zugrundeliegenden Patientendaten vorliegen, werden diese aufgrund ihrer höheren Aussagekraft anstelle von Meta-Analysen dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für vollständige Abheilungsrate an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Subgruppe	**Ingenolmebutat Gel n/N (%)**	**p-Wert[a]**	**Wald Odds Ratio [95 %-KI][b]**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:			
PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025	N = 309		
Geographische Region			
USA	122/281 (43,4)	0,674	1,19 [0,54; 2,62]
Australien	11/28 (39,3)		
Altersgruppe			
< 65 Jahre	70/157 (44,6)	0,578	1,14 [0,72; 1,78]
≥ 65 Jahre	63/152 (41,4)		
Geschlecht			
Weiblich	28/48 (58,3)	0,022	2,08 [1,11; 3,89]
Männlich	105/261 (40,2)	(0,132)[d]	
Fitzpatrick Hauttyp[c]			
I / II	89/197 (45,2)	0,315	1,27 [0,79; 2,04]
III / IV / V / VI	44/112 (39,3)		
Anzahl Läsionen bei Baseline			
4, 5 oder 6	96/203 (47,3)	0,038	1,67 [1,03; 2,72]
7 oder 8	37/106 (34,9)	(0,130)[d]	
(LEO Pharma 2010b)	S. 60f		

Studie/ Subgruppe	**Ingenolmebutat Gel n/N (%)**	**p-Wert[a]**	**Wald Odds Ratio [95 %-KI][b]**
Studien an Stamm und Extremitäten:			
PEP005-014 und PEP005-028	N = 226		
Geographische Region			
USA	72/210 (34,3)	0,805	1,15 [0,38; 3,43]
Australien	5/16 (31,3)		
Altersgruppe			
< 65 Jahre	39/94 (41,5)	0,048	1,75 [1,00; 3,06]
≥ 65 Jahre	38/132 (28,8)	(0,115)[e]	
Geschlecht			
Weiblich	29/81 (35,8)	0,681	1,13 [0,64; 1,99]
Männlich	48/145 (33,1)		
Fitzpatrick Hauttyp[c]			
I / II	52/157 (33,1)	0,650	0,87 [0,48; 1,58]
III / IV / V / VI	25/69 (36,2)		
Anzahl Läsionen bei Baseline			
4, 5 oder 6	67/178 (37,6)	0,032	2,29 [1,07; 4,90]
7 oder 8	10/48 (20,8)		
(LEO Pharma 2010b)	S. 167f		

KI = Konfidenzintervall

[a] p-Werte wurden mit einem Wald Chi²-Test kontrolliert für Subgruppe von Interesse berechnet. Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.

[b] Wald Schätzer der Odds Ratio des Subgruppeneffekts wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells kontrolliert für den Behandlungseffekt berechnet.

[c] Fitzpatrick Hauttypkategorien wurden bisher folgendermaßen gruppiert I, II und III vs. IV, V und VI; in dieser Subgruppenanalyse wurden sie wie folgt gruppiert: I und II vs. III, IV, V und VI, da die Stichprobengrößen in den Subgruppen für die Analyse nicht adäquat wären.

[d] p-Werte wurden mit einem Wald Chi²-Test kontrolliert für Geschlecht, Behandlungsgebiet, Anzahl an Läsionen bei Baseline, Vorgeschichte mit Hautkrebs und Vorbehandlung mit 5-Fluorouracil berechnet.

[e] p-Wert wurde mit einem Wald Chi²-Test kontrolliert für Altersgruppe, Behandlungsgebiet, Anzahl an Läsionen bei Baseline und Vorgeschichte mit Hautkrebs (ajdustiert)

Subgruppenanalysen wurden für jede Behandlungsgruppe in den folgenden Kategorien durchgeführt: geographische Region, Geschlecht, Altersgruppe (< 65 oder ≥ 65 Jahre), Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen bei Baseline und Fitzpatrick Hauttyp. Für jede Subgruppe wurde die Wald Odds Ratio berechnet und innerhalb der Subgruppe wurde die Behandlungsgruppe anhand des Wald Chi²-Tests verglichen. Unterschiede in den Subgruppen wurden nur für die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppen berechnet. Für die Vehikelgruppen liegen keine entsprechenden Daten vor.

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025

Signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppenmerkmalen waren für die Anzahl der Läsionen bei Baseline (p-Wert 0,032) und Geschlecht (p-Wert 0,022) feststellbar. Alle anderen Merkmale unterschieden sich nicht signifikant. Um zu testen, ob die signifikanten Unterschiede in den beiden Subgruppen durch andere Subgruppenmerkmale zustande kamen, wurden die Wald Schätzer der Odds Ratio der beiden Subgruppeneffekte zusätzlich mittels eines multivariaten logistischen Regressionsmodells kontrolliert für Geschlecht, Behandlungsgebiet, Anzahl an Läsionen bei Baseline, Vorgeschichte mit Hautkrebs und Vorbehandlung mit 5-Fluorouracil berechnet. Die Subgruppenmerkmale Geschlecht (p-Wert 0,132) und Anzahl an Läsionen bei Baseline (p-Wert 0,130) unterschieden sich nun nicht mehr signifikant.

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 und Studie PEP005-028

Signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppenmerkmalen waren für die Anzahl der Läsionen bei Baseline (p-Wert 0,038) und Altersgruppe (p-Wert 0,048) feststellbar. Alle anderen Merkmale unterschieden sich nicht signifikant. Um zu testen, ob die signifikanten Unterschiede in den beiden Subgruppen durch andere Subgruppenmerkmale zustande kamen, wurden die Wald Schätzer der Odds Ratio der beiden Subgruppeneffekte zusätzlich mittels eines multivariaten logistischen Regressionsmodells kontrolliert für Altersgruppe, Behandlungsgebiet, Anzahl an Läsionen bei Baseline und Vorgeschichte mit Hautkrebs berechnet. Die Subgruppenmerkmale Altersgruppe (p-Wert 0,115) und Anzahl an Läsionen bei Baseline (p-Wert 0,086) unterschieden sich nun nicht mehr signifikant.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Studien an Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-015, PEP005-016 und Studie PEP005-025

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die vollständige Abheilungsrate (Gesicht und Kopfhaut) am Tag 57. In allen Studien wurde basierend auf der ITT Population eine signifikant höhere vollständige Abheilungsrate in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe vs. Vehikelgruppe erzielt (Studie PEP005-015: 50,0 % vs. 9,1 %; $p < 0,001$; Studie PEP005-016: 37,0 % vs. 2,2 %; $p < 0,001$; Studie PEP005-025: 47,2 % vs. 5,1 %, $p < 0,001$). Dies wird durch die Ergebnisse aus den gepoolten Analysen bestätigt: 43,0 % in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe hatten vollständige Abheilung vs. 4,3 % der Patienten aus der Vehikelgruppe.

Die Sensitivitätsanalysen, bei denen die Werte, die außerhalb des im Protokoll vorgegebenen Zeitfensters erhoben wurden, in die Population zur Auswertung aufgenommen wurden, unterstützen diese Ergebnisse. Für die Studien an Gesicht und Kopfhaut erreichten 42,2 % der Patienten der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe vollständige Abheilung im Vergleich zu 3,7 % der Patienten der Vehikelgruppe ($p < 0,001$). Auswertungen zur Lokalisation der nicht-HK/HT AK ergaben, dass Patienten, die im Gesicht behandelt wurden, eine signifikant höhere vollständige Abheilungsrate in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe hatten (Studie PEP005-015: 54,2 % vs. 8,0 %, $p < 0,001$, Fisher's Exact Test; Studie PEP005-016: 42,2 % vs. 2,8 %, $p < 0,001$, Fisher's Exact Test; Studie PEP005-025: 52,3 % vs. 5,4 %; $p < 0,001$, Fisher's Exact Test). Dies wird durch die Ergebnisse aus den gepoolten Analysen bestätigt: 48,0 % in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe hatten vollständige Abheilung vs. 4,5 % der Patienten aus der Vehikelgruppe. Für die Behandlung der Kopfhaut ergab sich in den Studien PEP005-015 und PEP005-016 ein numerischer, aber aufgrund kleiner Patientenzahlen nicht signifikanter Unterschied zwischen der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und der Vehikelgruppe (PEP005-015: 37,5 % vs. 12,5 %, $p = 0,569$, Fisher's Exact Test; PEP005-016: 15,4 % vs. 0 %, $p = 0,110$, Fisher's Exact Test). In der PEP005-025 Studie lag ein signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und Vehikelgruppe vor (29,0 % vs. 4,0 %, $p = 0,031$, Fisher's Exact Test). In den gepoolten Analysen ergibt sich insgesamt ein signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und Vehikelgruppe: 24,6 % (Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe) im Vergleich zu 3,4 % in der Vehikelgruppe ($p = 0,001$). Die Subgruppenanalysen beinhalteten für den primären Wirksamkeitsendpunkt für jede Behandlungsgruppe die Variablen geographische Region (US oder Australien), Geschlecht, Altersgruppe (< 65 oder ≥ 65 Jahre), Anzahl der Baseline nicht-HK/HT AK Läsionen (4, 5, 6, oder 7, 8) Hauttyp (Fitzpatrick I/II oder III/VI/V/VI) und Analysegebiet. Die Ergebnisse weisen in beiden Studien bis auf die Variable geographische Region (Australien) jeweils signifikant höhere vollständige Abheilungsraten in der Ingenolmebutat -Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe auf. Die Analyse der gepoolten Studienpopulationen zeigt einen konsistenten gleichgerichteten Behandlungseffekt.

Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt – die partielle Abheilungsrate (≥ 75 % Reduktion der Anzahl der klinisch sichtbaren nicht-HK/HT AK Läsionen am Tag 57) – war ebenfalls in allen Studien signifikant höher in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe (Studie PEP005-015: 71,9 % vs. 12,1 %; $p < 0,001$; Studie PEP005-016: 60,0 % vs. 6,7 %; $p < 0,001$; Studie PEP005-025: 67,6 % vs. 8,1 %, $p < 0,001$). Die Analyse der gepoolten Studienpopulationen zeigt wie für die vollständige Abheilungsrate einen konsistenten gleichgerichteten Behandlungseffekt. 64,7 % der Patienten der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe erreichten partielle Abheilung im Vergleich zu 3,7 % der Patienten der Vehikelgruppe. Auswertungen bezüglich der Lokalisation der nicht-HK/HT AK ergaben, dass eine Behandlung im Gesicht in allen Studien signifikant bessere Ergebnisse in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe ergab (Studie PEP005-015: 75,0 % vs. 12,5 %, $p < 0,001$, Fisher's Exact Test; Studie PEP005-016: 68,8 % vs. 7,3 %, $p < 0,001$, Fisher's Exact Test; Studie PEP005-025: 73,9 % vs. 9,0 %, $p < 0,001$, Fisher's Exact Test). Dies wird auch durch die Ergebnisse aus den gepoolten Analysen bestätigt: 71,7 % in der

Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe hatten partielle Abheilung vs. 8,6 % der Patienten aus der Vehikelgruppe. Für die Behandlung der Kopfhaut ergab sich in den Studie PEP005-015 und PEP005-016 ein numerischer, aber aufgrund kleiner Patientenzahlen nicht signifikanter Unterschied zwischen der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und der Vehikelgruppe (PEP005-015: 62,5 % vs. 12,5 %, p = 0,119, Fisher's Exact Test; PEP005-016: 23,1 % vs. 4,0 %, p = 0,099, Fisher's Exact Test). In der PEP005-025 Studie lag ein signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und Vehikelgruppe vor (45,2 % vs. 4,0 %, p < 0,001, Fisher's Exact Test). In den gepoolten Analysen ergibt sich insgesamt ein signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und Vehikelgruppe: 38,5 % (Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe) im Vergleich zu 5,2 % in der Vehikelgruppe (p < 0,001).

Die Auswertungen zum Endpunkt prozentuale Abnahme der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen ergaben, dass die mittlere prozentuale Abnahme in den Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppen der drei Studien im Vergleich zu den Vehikelgruppen substantiell höher war (Studie PEP005-015: 78,0 % vs. 21,6 %; Studie PEP005-016: 72,6 % vs. 16,4 %; Studie PEP005-025: 72,8 % vs. 12,7 %). Dies wird durch das Ergebnis der Meta-Analyse bestätigt: die Differenz in der mittleren prozentualen Veränderung der nicht-HK/HT AK Läsionen zwischen der Ingenolmebutat- und der Vehikel-Gruppe ist -57,88 % [95 %-KI: -63,12 %; -52,65 %]. Bei den Auswertungen zur Lokalisation ergab sich, dass die mittlere prozentuale Abnahme bei der Behandlung von Gesicht in allen Studien substantiell höher lag (Gesicht: Studie PEP005-015: 80,0 % vs. 20,1 %; Gesicht: Studie PEP005-016: 77,7 % vs. 14,7 %; Studie PEP005-025: 77,7 % vs. 13,7 %). Dies wird durch das Ergebnis der Meta-Analyse bestätigt: die Differenz in der mittleren prozentualen Veränderung der nicht-HK/HT AK Läsionen zwischen der Ingenolmebutat- und der Vehikel-Gruppe ist -63,14 % [95 %-KI: -68,79 %; -57,49 %]. Für die Lokalisation Kopfhaut zeigt sich ein ähnliches Bild: die mittlere prozentuale Abnahme bei der Behandlung der Kopfhaut ist in allen Studien substantiell größer als bei Vehikel (Kopfhaut: Studie PEP005-015: 72,7 % vs. 26,0 %; Kopfhaut: Studie PEP005-016: 50,1 % vs. 23,6 %; Kopfhaut: Studie PEP005-025: 55,0 % vs. 8,6 %). Dies wird durch das Ergebnis der Meta-Analyse bestätigt: Die nicht-HK/HT AK Differenz in der mittleren prozentualen Veränderung der AK Läsionen zwischen der Ingenolmebutat- und der Vehikel-Gruppe ist -38,42 % [95 %-KI: -52,40 %; -24,44 %].

Sicherheitsparameter: Der Anteil der Patienten mit UEs und therapiebedingten UEs war in den drei Studien (PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025) höher in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe als in der Vehikelgruppe. Der Anteil der Patienten mitSUEs und UEs, die zum Therapieabbruch führten, waren in allen Studien gering und wurden in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig gemeldet.

Die häufigsten LSRs waren Rötung und Schuppung/Krustenbildung. Grad 4 LSRs wurden bei ca. 25-30 % der Patienten der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe beobachtet. Die meisten LSRs waren an Tag 29 wieder bei oder unter Baselinelevel, nur 2 Patienten aus der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und ein Patient aus der Vehikelgruppe aus Studie PEP005-016 hatten an Tag 57 eine Grad 3 LSR. 11 Patienten (10 im Gesicht behandelt, einer

auf der Kopfhaut) in der Studie PEP005-015, 39 Patienten (alle im Gesicht behandelt) in der Studie PEP005-016 bzw. 35 Patienten (27 im Gesicht behandelt, 8 auf der Kopfhaut) in der Studie PEP005-025 hatten mindestens eine Grad 4 LSR. Zwei Patienten benötigten aufgrund von Grad 0 auf Grad 1 gesteigerten LSRs an Tag 57 Follow-up Untersuchungen nach Studienende. Diese LSRs verschwanden an Tag 70 bzw. 71. LSR-Werte von im Gesicht behandelten Patienten waren mit Ausnahme von einem Patienten aus Studie PEP005-015 ab Tag 29 unter den Baselinewerten, die Werte von auf der Kopfhaut behandelten Patienten waren ab Tag 29 wieder auf Baselinelevel). Bei insgesamt 5 Patienten, 2 aus der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 3 aus der Vehikelgruppe lag an Tag 57 Hypopigmentierung vor, die bei Baseline nicht vorhanden war, ein Patient aus der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe brauchte diesbezüglich eine Nachbeobachtung und wurde an Tag 80 als klinisch stabil eingestuft. Bei 6 Patienten, 2 aus der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 4 aus der Vehikelgruppe, lag an Tag 57 Hypergigmentierung vor, die bei Baseline nicht vorhanden war. Es wurde keine therapiebedingte Narbenbildung beobachtet. Die Meta-Analyse der Veränderung des durchschnittlichen LSR-Wertes zeigt keine großen Unterschiede zwischen der Ingenolmebutat und der Vehikelgruppe: Gesicht und Kopfhaut -0,40 [95 %-KI: -0,93; 0,12], Gesicht -0,45 [95 %-KI: -0,93; -0,03] und Kopfhaut -0,33 [95 %-KI: -1,32; 0,67].

Zur Untersuchung der Patientenzufriedenheit wurde den Patienten der TSQM vorgelegt. In allen Studien lagen in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe signifikant höhere Gesamtzufriedenheitswerte vor (Studie PEP005-015: 71,7 vs. 38,2; $p < 0,0001$; Studie PEP005-016: 76,4 vs. 39,2; $p < 0,001$; Studie PEP005-025: 77,8 vs. 38,3; $p < 0,001$). Die Meta-Analyse zeigt in Bezug auf Wirksamkeit einen signifikanten Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und Vehikelgruppe von 37,56 [95 %-KI: 33,00;42,12] Punkten. Die Domäne der Nebenwirkungen war signifikant unterschiedlich, jedoch zugunsten der Vehikelgruppe: -5,42 [95 %-KI: -7,45; -3,40]. In der Anwenderfreundlichkeit zeigt die Meta-Analyse einen nicht signifikanten Vorteil für die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe von 2,21 [95 %-KI: -0,95; 5,38] Punkten. Die Gesamtzufriedenheit war in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe signifikant höher im Vergleich zur Vehikelgruppe 37,89 [95 %-KI: 33,47; 42,30].

Im Fragebogen zur Lebensqualität – Skindex 16-Dermatology Survey – lagen ebenfalls signifikant geringere Beeinträchtigungen in den Skalen „Symptoms“, „Emotions“ und „Functioning“ bei den Patienten in den Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppen vs. den Vehikelgruppen an Tag 29 (Studie PEP005-016: $p < 0,001$ für jede Skala; Studie PEP005-025: $p < 0,001$ für jede Skala) und Tag 57 (Studie PEP005-016: $p < 0,001$ für jede Skala; Studie PEP005-025: $p < 0,001$ für jede Domäne) vor. Für die Studie PEP005-015 ist das Bild etwas abweichend: an Tag 57 zeigt sich zwar in allen Skalen eine numerisch stärkere Abnahme (und damit Verbesserung) in der Ingenolmebutat-Gruppe im Vergleich zur Vehikel-Gruppe, dieser ist jedoch in keiner Skala statistisch signifikant.

Die Meta-Analyse für Tag 57 aus den Studien PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025 ergibt eine statistisch signifikant stärkere Reduktion für Ingenolmebutat im Vergleich zu Vehikel in der Dimension „Functioning“ (-3,58 [95 %-KI: -6,32; -0,84]). Für die Skalen „Emotions“ und „Symptoms“ zeigt sich zwar eine numerische Differenz zwischen Ingenolmebutat und Vehikel, diese ist allerdings nicht statistisch signifikant: Skala „Emotions“: -10,10 [95 %-KI: -21,98; 1,77] und Skala „Symptoms“: -6,79 [95 %-KI: -14,35; 0,77].

Studien an Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014 und Studie PEP005-028

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die vollständige Abheilungsrate (Stamm und Extremitäten) am Tag 57. In beiden Studien wurde basierend auf der ITT Population eine signifikant höhere vollständige Abheilungsrate in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe vs. Vehikelgruppe erzielt (Studie PEP005-014: 27,8 % vs. 4,7 %; p < 0,0001); Studie PEP005-028: 44,0 % vs. 4,9 %, p < 0,001). Die Sensitivitätsanalysen zur Studie PEP005-014, die ein multiples Imputationsverfahren bei fehlenden Werten angewandt hatte, und zusätzliche Berechnungen zur Population aller randomisierten Patienten mit Daten zu nicht-HK/HT AK Läsionen an Tag 1 und an Tag 57 sowie der PP Population unterstützen die Ergebnisse (p < 0,0001 für alle Analysen). Auch die Sensitivitätsanalysen zur Studie PEP005-028 unterstützen das Ergebnis der ITT Auswertung. Die Analyse der gepoolten Studienpopulationen zeigt einen konsistenten gleichgerichteten Behandlungseffekt. Für die Studien an Stamm und Extremitäten erreichten 34,1 % der Patienten der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe vollständige Abheilung im Vergleich zu 4,7 % der Patienten der Vehikelgruppe (p < 0,001). Die Auswertungen zur Lokalisation in der Studie PEP005-014 ergaben folgendes Bild für die Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe: Arm 26,2 % (22/84) vs. 4,9 % (4/82); Handrücken 16,0 % (4/25) vs. 0 (0/29); Brust 88,9 % (8/9) vs. 12,5 % (1/8); und andere (Schulter, Rücken, Bein) 12,5 % (1/8) vs. 10,0 % (1/10). Die Auswertungen zur Lokalisation in der Studie PEP005-028 ergaben folgendes Bild für die Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe: Arm 45,8 % (27/59) vs. 4,5 % (3/67) (p < 0,001); Handrücken 21,4 % (6/28) vs. 0 (0/27) (p = 0,023); Brust 60,0 % (3/5) vs. 33,3 % (1/3) (p = 1,000); und andere (Schulter, Rücken, Bein), 75,0 % (6/8) vs. 16,7 % (1/6) (p = 0,103). Dies wird durch die Ergebnisse aus den gepoolten Analysen bestätigt: 34,5 % in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe hatten vollständige Abheilung am Arm vs. 4,7 % der Patienten aus der Vehikelgruppe; 18,5 % in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe hatten vollständige Abheilung auf dem Handrücken vs. 0 % der Patienten aus der Vehikelgruppe; 60,0 % in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe hatten vollständige Abheilung an allen anderen Stellen (Schulter, Rücken, Beine, Brust) vs. 14,8 % der Patienten aus der Vehikelgruppe (alle p < 0,001). Die Subgruppenanalysen beinhalteten für den primären Wirksamkeitsendpunkt für jede Behandlungsgruppe die Variablen geographische Region (US oder Australien), Geschlecht, Altersgruppe (< 65 oder ≥ 65 Jahre), Anzahl der Baseline nicht-HK/HT AK Läsionen (4, 5, 6, oder 7, 8) Hauttyp (Fitzpatrick I/II oder III/VI/V/VI) und Analysegebiet. Die Ergebnisse weisen in den Studien

PEP005-016 und PEP005-025 bis auf die Variable geographische Region (Australien) jeweils signifikant höhere vollständige Abheilungsraten in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe auf. In der gepoolten Analyse waren signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppenmerkmalen für die Anzahl der Läsionen bei Baseline (p-Wert 0,032) und Geschlecht (p-Wert 0,022) feststellbar. In einer adjustierten Analyse mittels eines multivariaten logistischen Regressionsmodells kontrolliert für Geschlecht, Behandlungsgebiet, Anzahl an Läsionen bei Baseline, Vorgeschichte mit Hautkrebs und Vorbehandlung mit 5-Fluorouracil wurde berechnet, ob diese Unterschiede bestehen bleiben. Die Subgruppenmerkmale Geschlecht (p-Wert 0,132) und Anzahl an Läsionen bei Baseline (p-Wert 0,130) unterschieden sich jedoch dann nicht mehr signifikant.

Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt – die partielle Abheilungsrate (≥ 75 % Reduktion der Anzahl der klinisch sichtbaren nicht-HK/HT AK Läsionen am Tag 57) – war ebenfalls in beiden Studien signifikant höher in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe (Studie PEP005-014: 44,4 % vs. 7,0 %; p < 0,0001; Studie PEP005-028: 55,0 % vs. 6,8 %, p < 0,001). Die Analyse der gepoolten Studienpopulationen zeigt wie für die vollständige Abheilungsrate einen konsistenten gleichgerichteten Behandlungseffekt. 49,1 % der Patienten der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe erreichten partielle Abheilung im Vergleich zu 6,9 % der Patienten der Vehikelgruppe (p < 0,001). Die Auswertungen zur Lokalisation in der Studie PEP005-014 ergaben folgendes Bild für die Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe: Arm 47,6 % (40/84) vs. 8,5 % (7/82); Handrücken 24,0 % (6/25) vs. 0 (0/29); Brust 88,9 % (8/9) vs. 12,5 % (1/8); und andere (Schulter, Rücken, Bein) 25,0 % (2/8) vs. 10,0 % (1/10). Die Auswertungen zur Lokalisation in der Studie PEP005-028 ergaben folgendes Bild für die Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe: Arm 61,0 % (36/59) vs. 6,0 % (4/67) (p < 0,001); Handrücken 32,1 % (9/28) vs. 3,7 % (1/27) (p = 0,012); Brust 80,0 % (4/5) vs. 33,3 % (1/3) (p = 0,464); und andere (Schulter, Rücken, Bein) 75,0 % (6/8) vs. 16,7 % (1/6) (p = 0,103). Durch die Ergebnisse aus den gepoolten Analysen bestätigt sich, dass die partielle Abheilung für alle anatomischen Lokalisationen signifikant besser für die Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe ist als für die Vehikelgruppe: 52,8 % in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe vs. 7,4 % der Patienten aus der Vehikelgruppe für nicht-HK/HT AK am Arm, 29,6 % in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe vs. 1,8 % der Patienten aus der Vehikelgruppe für nicht-HK/HT AK am Handrücken und 66,7 % in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe vs. 14,8 % der Patienten aus der Vehikelgruppe für nicht-HK/HT AK an Schulter, Rücken, Beinen und Brust (p < 0,001 für alle Lokalisationen).

Die Auswertungen zum Endpunkt prozentuale Abnahme der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen ergaben, dass die mittlere prozentuale Abnahme in den Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppen beider Studien im Vergleich zu den Vehikelgruppen substantiell höher war (Studie PEP005-014: 60,4 % vs. 19,3 %; Studie PEP005-028: 68,3 % vs. 11,9 %). Dies wird durch die Ergebnisse aus den Meta-Analysen bestätigt: die Differenz in der mittleren prozentualen Veränderung der nicht-HK/HT AK Läsionen zwischen der Ingenolmebutat- und der Vehikel-Gruppe ist -48,68 % [95 %-KI: -63,68 %; -33,69 %]. Die Auswertungen zur Lokalisation in der Studie PEP005-014 und in der Studie PEP005-028 ergaben folgendes Bild

für die Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe: Arm 63,4 % vs. 21,2 % und 73,0 % vs. 11,3 %; Handrücken 45,5 % vs. 11,2 % und 49,9 % vs. 8,1 %; Brust 88,9 % vs. 20,0 %; und 84,0 % vs. 33,3 % und andere (Schulter, Rücken, Bein) 44,5 % vs. 27,3 % und 87,7 % vs. 25,0 %. Die Meta-Analyse ergab für die Differenzen an den einzelnen Lokalisationen folgendes Bild (Ingenolmebutat vs. Vehikel-Gruppe): Arm -51,85 % [95 %-KI: -70,96 %; -32,74 %]; Handrücken -38,17 % [95 %-KI: -50,09 %; -26,24 %]; Brust -65,29 % [95 %-KI: -96,11 %; -34,34 %] und andere (Schulter, Rücken, Bein) -40,10 % [95 %-KI: -84,79 %; 4,58 %].

Sicherheitsparameter: Der Anteil der Patienten mit UEs und therapiebedingten UEs war in beiden Studien (PEP005-014 und PEP005-028) höher in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe als in der Vehikelgruppe. Der Anteil der Patienten mit SUEs und UEs, die zum Therapieabbruch führten, waren in beiden Studien gering und wurden in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig gemeldet. Die häufigsten LSRs waren Rötung und Schuppung/Krustenbildung. In Studie PEP005-014 brach ein Patient die Studienmedikation aufgrund von LSRs ab. 34 Patienten hatten an Tag 57 ein oder mehr LSRs mit einem erhöhten Grad im Vergleich zur Baseline, 23 Patienten aus der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe und 11 aus der Vehikelgruppe. Die meisten LSRs waren um einen Grad erhöht. 4 LSRs waren um mehr als einen Grad erhöht, sanken aber wieder auf oder nahezu auf Baselinelevel in der Nachverfolgung. In Studie PEP005-028 hatten 6 Patienten eine Follow-up Visite, 5 aus der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe (an Tag 68, 70, 83 und zweimal an Tag 85) und einer aus der Vehikelgruppe (an Tag 80). Alle LSRs dieser Patienten waren bei dieser Visite bei oder unter Baselinelevel. In beiden Studien waren die durchschnittlichen LSR-Werte an Tag 29 fast und an Tag 57 wieder auf Baseline Level für die meisten anatomischen Lokalisationen. Die beobachteten Unterschiede für Brust und andere anatomische Lokalisation müssen mit Vorsicht betrachtet werden, da die Stichprobengröße sehr klein ist. Die Häufigkeit von Schwellungen, Erosion und Ulzeration war wieder nah bei Baselinelevel in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe. In der Vehikelgruppe war die Häufigkeit von LSRs über alle Begutachtungen hinweg ähnlich. Bei 13 Patienten der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe traten an Tag 57 Hypo- und/oder Hyperpigmentierung auf, die starker ausgeprägt war, als bei Baseline. 5 Patienten brauchten aufgrund dessen eine Nachbeobachtung. Bei 4 Patienten war der Ausgangszustand wieder hergestellt, bei einem Patienten blieb die Hyperpigmentierung bei Grad 2 (im wirkstofffreien Vehikelarm). Ein Patient der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe hatte an Tag 57 eine Grad 1 Vernarbung. In der Vehikelgruppe trat bei einem Patienten eine stärkere Hyperpigmentierung und Vernarbung auf als an Baseline. Die Meta-Analyse ergab für die einzelnen Lokalisationen folgendes Bild für die mittlere Differenz der Veränderungen (Ingenolmebutat vs. Vehikel-Gruppe): Stamm und Extremitäten (gesamt) 0,05 [95 %-KI: -0,17; 0,27]; Arm 0,05 [95 %-KI: -0,19; 0,29]; Handrücken -0,01 [95 %-KI: -0,46; 0,44] Brust 0,16 [95 %-KI: -1,41; 1,10] und andere (Schulter, Rücken, Bein) 0,03 [95 %-KI: -1,94; 2,00].

Zur Untersuchung der Patientenzufriedenheit wurde den Patienten der TSQM vorgelegt. In beiden Studien lagen in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe signifikant höhere Gesamtzufriedenheitswerte vor (Studie PEP005-014: 71,3 vs. 47,8; $p < 0,0001$; Studie PEP005-028: 71,9 vs. 34,4; $p < 0,001$). Die Analyse der gepoolten Studiendaten zeigt in Bezug auf Wirksamkeit einen signifikanten Unterschied zugunsten der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe versus der Vehikelgruppe (70,2 vs. 41,3, $p < 0,0001$). Die Domäne der Nebenwirkungen war signifikant unterschiedlich, jedoch zugunsten der Vehikelgruppe (94,2 vs. 99,8, $p < 0,0001$). In der Anwenderfreundlichkeit zeigt die Analyse einen nichtsignifikanten Vorteil für die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe von 1,11 [95 %-KI: -1,63; 3,85] Punkten. Die Gesamtzufriedenheit war in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe signifikant höher im Vergleich zur Vehikelgruppe (71,5 vs. 41,6, $p < 0,0001$).

Im Fragebogen zur Lebensqualität – Skindex 16-Dermatology Survey – lagen numerisch größere Abnahmen in der Studie PEP005-014 und statistisch signifikante Abnahmen in der Studie PEP005-028 ($p \leq 0,013$) in der Beeinträchtigung im Vergleich zur Baseline in den Skalen „Symptoms“, „Emotions“ und „Functioning“ bei den Patienten in den Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppen vs. den Vehikelgruppen an Tag 57 vor. Die Meta-Analyse für Tag 57 aus den Studien PEP005-014 und PEP005-028 zeigt für alle Skalen („Functioning“, „Emotions“ und „Symptoms“) eine numerische Differenz zwischen Ingenolmebutat und Vehikel an, diese ist jedoch nicht signifikant: Skala „Functioning“ -3,69 [95 %-KI: -8,36; 0,97], Skala „Emotions“: -5,22 [95 %-KI: -15,11; 4,68] und Skala „Symptoms“: -3,52 [95 %-KI: -12,93; 5,88].

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Die Suche nach Publikationen von Studien zum indirekten Vergleich von Ingenolmebutat Gel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) in der Indikation AK wird von der in Kapitel 4.3.1.1 dargestellten Suche hinreichend abgedeckt; eine zusätzliche Suche wurde deshalb nicht durchgeführt.

Im Nachfolgenden ist der Ablauf der Suche nach relevanten Dokumenten für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) dargestellt.

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Entfällt, da LEO Pharma nicht Hersteller von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ist.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 4-4 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien mit dem Wirkstoff Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

Aus der Suche in bibliografischen Datenbanken ergaben sich nach Ausschluss von 27 Duplikaten 68 Treffer. Die Treffer wurden von zwei unabhängigen Gutachtern gesichtet. Von diesen wurden 52 Treffer als sicher nicht themenrelevant aussortiert. Unter den verbleibenden 16 Dokumenten zum Thema befanden sich 12 Publikationen, die im Volltext gesichtet und für die Bewertung aus folgenden Gründen nicht relevant waren: Kontrollarm nicht Hyaluronsäure Gel, Dosierung entspricht nicht der Fachinformation, Behandlung mit einem anderen Arzneimittel, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation und keine relevanten Ergebnisse klinischer Studien. Die Sichtung der Literaturverzeichnisse der systematischen Übersichten ergab keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien.

Insgesamt wurden 4 relevante Publikationen identifiziert, die drei Studien zuzuordnen waren: CT1101-03, CT1101-04 und CT1101-07.

Alle im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-C gelistet.

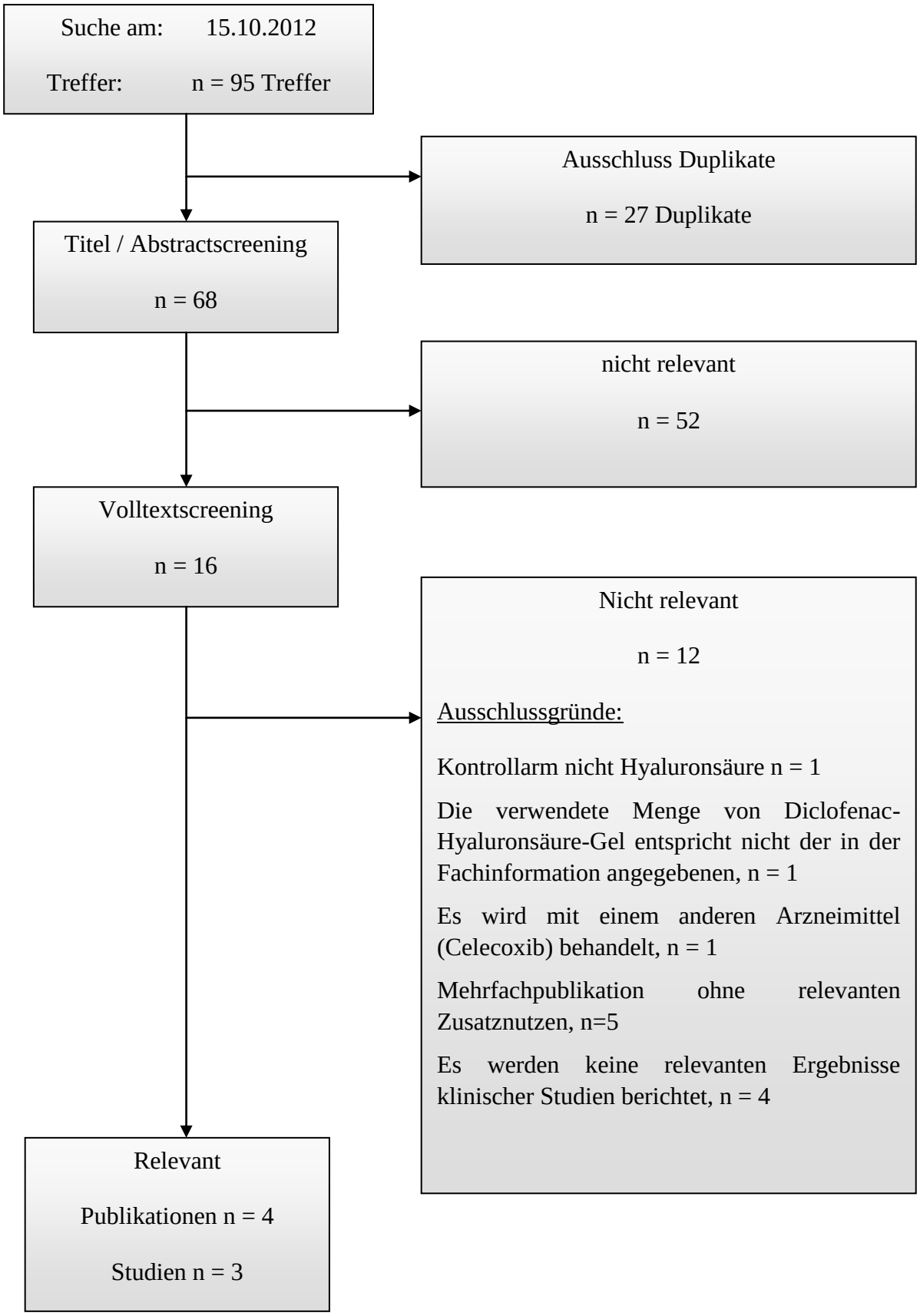


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Es wurden keine relevanten Treffer für die zweckmäßige Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) erzielt.

Zusätzlich zu den aufgeführten Rechercheschritten wurde mittels einer nicht systematischen Recherche nach ausführlichen Quellen gesucht. Hierzu wurde auf der Website der FDA (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze.cfm) nach Unterlagen zu den Zulassungsstudien von Solaraze® recherchiert. Nach der Volltextsichtung wurde der Medical Report als ausführlichste und am sorgfältigsten ausgewertete Referenz als Hauptdatenquelle herangezogen (Center for Drug Evaluation and Research 1999a; Center for Drug Evaluation and Research 1999b; Center for Drug Evaluation and Research 1999c; Center for Drug Evaluation and Research 1999a).

Aus der Recherche auf der Website der europäischen Zulassungsbehörde EMA ergaben sich keine weiteren Treffer, da das Produkt Solaraze® in Europa dezentral zugelassen wurde. Eine ergänzende Recherche auf der Website der MHRA ergab auch keine aussagekräftigen Treffer (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2010). Eine Recherche auf der Homepage des pharmazeutischen Unternehmens von Solaraze® (Almirall Hermal GmbH) konnte zudem keine weiteren relevanten Studien hervorbringen.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-62: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels oder der ZVT (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Vehikel-kontrolliert						
Studien an Gesicht und Kopfhaut						
PEP005 -015	Nein	Ja	Nein	Ja (LEO Pharma 2009)	Ja clinicaltrials.gov (clinicaltrials. gov 2012e) Suchportal der WHO (WHO ICTRP 2012g)	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels oder der ZVT (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
PEP005 -016	Ja	Ja	Nein	Ja (LEO Pharma 2010d)	Ja clinicaltrials.gov [NCT00916006](clinicaltrials. gov 2012c) Suchportal der WHO(WHO ICTRP 2012e)	Ja (Lebwohl 2012)
PEP005 -025	Ja	Ja	Nein	Ja (LEO Pharma 2010e)	Ja clinicaltrials.gov [NCT00915551](clinicaltrials. gov 2012d) Suchportal der WHO(WHO ICTRP 2012f)	Ja (Lebwohl 2012)
Studien an Stamm und Extremitäten						
PEP005 -014	Ja	Ja	Nein	Ja (LEO Pharma 2010c)	Ja clinicaltrials.gov [NCT00742391](clinicaltrials. gov 2012a) Suchportal der WHO(WHO ICTRP 2012d)	Ja (Lebwohl 2012)
PEP005 -028	Ja	Ja	Nein	Ja (LEO Pharma 2010f)	Ja clinicaltrials.gov [NCT00942604](clinicaltrials. gov 2012b) Suchportal der WHO(WHO ICTRP 2010)	Ja (Lebwohl 2012)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels oder der ZVT (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie-Vehikel-kontrolliert mit Hyualuronsäure Gel						
CT1101-03	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (Center for Drug Evaluation and Research 1999a; Wolf, JR. 2001; Center for Drug Evaluation and Research 1999b; Center for Drug Evaluation and Research 1999c; Jarvis 2003; Rivers 2007)
CT1101-04	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (Center for Drug Evaluation and Research 1999a; Rivers 2002; Center for Drug Evaluation and Research 1999b; Center for Drug Evaluation and Research 1999c; Jarvis 2003; Rivers 2007)
CT1101-07	Ja	Nein	Ja	nein	Nein	Ja (Center for Drug Evaluation and Research 1999a; Center for Drug Evaluation and Research 1999b; Center for Drug Evaluation and Research 1999c; Jarvis 2003)

WHO: World Health Organization; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie
[a] Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
[b] Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
[c] Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Nach der vollständigen Evaluierung aller verfügbaren Datenquellen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden Inkonsistenzen in der Darstellung offensichtlich. In einigen Publikationen wird beispielsweise ein Behandlungsareal von lediglich 5 cm^2 angegeben (Rivers 2002; Wolf, JR. 2001), in anderen ein Behandlungsareal von 25 cm^2 (Center for Drug Evaluation and Research 1999a; Jarvis 2003; Center for Drug Evaluation and Research 1999b; Center for Drug Evaluation and Research 1999c). Da der FDA zur Prüfung der Zulassung die originalen Studienprotokolle zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vorlagen und diese Unterlagen zudem die Daten ausführlicher beschreibt, werden im Folgenden so weit möglich vor allem die Zulassungsdokumente von der FDA zur Bewertung der Studien herangezogen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Tabelle 4-63: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Center for drug evaluation and research (2003) (Center for Drug Evaluation and Research 1999a)	A
Rivers und Wolf (2007) (Rivers 2007)	B

Tabelle 4-64: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Vehikel-kontrolliert, Dosierungs-findungsstudie	männliche oder weibliche Patienten über 18 Jahre mit 4 bis 8 klinisch typischen, sichtbaren und diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines 25cm^2 großen Areals im Gesicht oder auf der Kopfhaut	**3 tägige Behandlung:** 0,015 % (n = 32) Wirkstofffreies Vehikelgel (n = 33)	**3 tägige** Behandlung: 3 aufeinander folgende Tage; Nachbeobachtung bis Tag 57	USA, Australien 06/2008-10/2008	**Primärer Endpunkt**: vollständige Abheilungsrate an Tag 57 **Sekundärer Endpunkt**: partielle Abheilungsrate an Tag 57 **Zusätzliche Endpunkte**: prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen vollständige Abheilungsrate an Tag 15 und 29 partielle Abheilungsrate an Tag 15 und 29 Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen an Tag 1, 15, 29 und 57 **Sicherheitsendpunkte**: UEs, schwerwiegende UEs, lokale Hautreaktionen, lokale Nebenwirkungen der Haut: Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung , Todesfälle, Compliance, Vitalzeichen **Patientenberichtete Endpunkte:** Patientenzufriedenheit-TSQM Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studienbericht S.	21	22	45	21	2, 3	39
PEP005-016	multizentrisch, randomisiert, parallel, doppelblind, Vehikel-kontrolliert	Männliche und weibliche Patienten über 18 Jahre mit 4 bis 8 klinisch typischen, sichtbaren und diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines 25cm^2 großen Areals im Gesicht oder auf der Kopfhaut	Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (n = 135) Wirkstoff-freiesVehikelgel (n = 134)	Behandlung 3 aufein-anderfolgendeTage; Nachbeobachtung bis Tag 57	USA, Australien 06/2009 - 09/2009	**Primärer Endpunkt**: vollständige Abheilungsrate an Tag 57 **Sekundärer Endpunkt**: partielle Abheilungsrate an Tag 57 **Zusätzliche Endpunkte**: prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen **Sicherheitsendpunkte**: UEs, schwerwiegende UEs, lokale Hautreaktionen, lokale Nebenwir-kungen der Haut: Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung , Vitalzeichen, Elektrokardiogramm **Patientenberichete Endpunkte:** Patientenzufriedenheit-TSQM Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey
Studienbericht S.	19	19, 20	48	18, 19	48	35, 36, 45
PEP005-025	multizentrisch, randomisiert, parallel, doppelblind, Vehikel-	Männliche und weibliche Patienten über 18 Jahre mit 4 bis 8 klinisch	Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (n = 142) Wirkstofffreies	Behandlung 3 aufein-anderfolgende Tage; Nachbeobachtung bis Tag 57	USA, Australien 05/2009 - 09/2009	**Primärer Endpunkt**: vollständige Abheilungsrate an Tag 57 **Sekundärer Endpunkt**: partielle Abheilungsrate an Tag 57

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
	kontrolliert	typischen, sichtbaren und diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines 25cm^2 großen Areals im Gesicht oder auf der Kopfhaut	Vehikelgel (n = 136)			**Zusätzliche Endpunkte**: prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen **Sicherheitsendpunkte**: UEs, schwerwiegende UEs, lokale Hautreaktionen, lokale Nebenwirkungen der Haut: Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung , Vitalzeichen, Elektrokardiogramm **Patientenberichete Endpunkte:** Patientenzufriedenheit-TSQM Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey
Studienbericht S.	18	18, 19	48	17, 18	48	35, 36, 45

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	multizentrisch, randomisiert, parallel, doppelblind, Vehikel-kontrolliert	Männliche und weibliche Patienten über 18 Jahre mit 4 bis 8 klinisch typischen, sichtbaren und diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines 25cm^2 großen Areals an Stamm oder Extremitäten	Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (n = 126) Vehikelgel (n = 129)	Behandlung 2 aufeinanderfolgende Tage; Nachbeobachtung bis Tag 57	USA, Australien 09/2008 - 02/2009	**Primärer Endpunkt**: vollständige Abheilungsrate an Tag 57 **Sekundärer Endpunkt**: partielle Abheilungsrate an Tag 57 **Zusätzliche Endpunkte**: prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen **Sicherheitsendpunkte**: UEs, schwerwiegende UEs, lokale Hautreaktionen, lokale Nebenwirkungen der Haut: Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung , Vitalzeichen, Elektrokardiogramm **Patientenberichete Endpunkte:** Patientenzufriedenheit-TSQM Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey
Studienbericht S.	19	19	47	18,19	47	32, 35, 36, 44
PEP005-028	multizentrisch, randomisiert, parallel, doppelblind,	Männliche und weibliche Patienten über 18 Jahre mit 4	Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (n = 100)	Behandlung 2 aufeinanderfolgende Tage; Nachbeobachtung bis	17 Zentren in USA 07/2009 – 10/2009	**Primärer Endpunkt**: vollständige Abheilungsrate an Tag 57

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
	Vehikel-kontrolliert	bis 8 klinisch typischen, sichtbaren und diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines 25cm^2 großen Areals an Stamm oder Extremitäten	Vehikelgel (n = 103)	Tag 57		**Sekundärer Endpunkt**: partielle Abheilungsrate an Tag 57 **Zusätzliche Endpunkte**: prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen **Sicherheitsendpunkte**: UEs, schwerwiegende UEs, lokale Hautreaktionen, lokale Nebenwirkungen der Haut: Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung , Vitalzeichen, Elektrokardiogramm **Patientenberichete Endpunkte:** Patientenzufriedenheit-TSQM Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey
Studienbericht S.	19	19	47	18, 19	47	35, 36, 32
Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten						
CT1101-03	multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Vehikel-kontrolliert	Männliche und weibliche Patienten über 18 Jahren mit 5 oder mehr AK Läsionen, innerhalb von einem bis drei	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (n = 60) Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (n = 60)	Behandlung: 90 Tage Nachbeobachtung: 30 Tage nach Behandlungsende	4 Zentren in USA 7/11/95 - 1/30/96	**Primärer Endpunkt**: vollständige Abheilungsrate (TLNS und CLNS) **Sekundärer Endpunkt**: partielle Abheilungsrate (75 % Abheilungsrate)

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		5x5 cm großen Arealen an Stirn, Gesicht, Kopfhaut, Armen oder Händen.				**Sicherheitsendpunkte**: UEs
Quelle: A	S. 9	S. 10	S. 14	S. 11	S. 10	S. 12, 13
CT1101-04	multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Vehikel-kontrolliert	Männliche und weibliche Patienten über 18 Jahren mit 5 oder mehr AK Läsionen, innerhalb von einem bis drei 5x5 cm großen Arealen an Stirn, Gesicht, Kopfhaut, Armen oder Händen.	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (n = 48) Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (n = 49)	Behandlung: 30 und 60 Tage Nachbeobachtung: 30 Tage nach Behandlungsende	6 Zentren in Kanada 1995-1996	**Primärer Endpunkt**: vollständige Abheilungsrate (TLNS und CLNS) **Sekundärer Endpunkt**: partielle Abheilungsrate (75 % Abheilungsrate) **Sicherheitsendpunkte**: UEs
Quelle: A	S.21	S. 22	S. 22	S. 22	S. 21	S. 22
CT1101-07	monozentrisch, randomisiert, doppelblind, Vehikel-kontrolliert	Patienten über 18 Jahren mit 5 oder mehr AK Läsionen innerhalb eines 5x5 cm großen Areals an einer	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (n = 56) Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	Behandlung: 90 Tage Nachbeobachtung: 30 Tage nach Behandlungsende	1 Zentrum in der USA 03/04/96-11/31/96	**Primärer Endpunkt**: vollständige Abheilungsrate (TLNS und CLNS) **Sekundärer Endpunkt**: partielle Abheilungsrate (75 % Abheilungsrate)

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		oder mehr Stellen an Stirn, Gesicht, Kopfhaut, Armen oder Händen	(n = 56)			**Sicherheitsendpunkte**: UEs
Quelle: A	S. 32	S. 32	S. 36	S. 33	S. 32	S. 34

nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication ; IGII: Investigator Global Improvement Index; PGII: Patient Global Improvement Index; TLNS: Anzahl der Zielläsionen; CLNS: Anzahl der Läsionen an Tag 1 der Behandlung + Anzahl neu aufgetretener Läsionen; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-65: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studie	**Verum-Gruppe**	**Vehikelgruppe**	***Nachbehandlung bei nicht vollständigem Verschwinden von Nebenwirkungen***
Studien an Gesicht und Kopfhaut:			
PEP005-015	Ingenolmebutat Gel (0,015 %) einmal täglich an 2 oder 3 aufeinander folgenden Tagen*	Wirkstofffreies Vehikelgel einmal täglich an 2 oder 3 aufeinander folgenden Tagen*	Alle 7 bis 28 Tage bis Verschwinden der LSRs oder therapiebedingten UEs; alle 28 Tage bei veränderter Pigmentierung und/oder Narbenbildung im Vergleich zu Baseline bis zum Verschwinden oder bis max. 6 Monate nach Baseline oder wenn klinisch gesehen nicht mehr signifikant
Studienbericht S.	24	24	30/31
PEP005-016	Ingenolmebutat Gel (0,015 %) einmal täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen	Wirkstofffreies Vehikelgel einmal täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen	Alle 7 bis 28 Tage bis Verschwinden der LSRs oder therapiebedingten UEs; alle 28 Tage bei veränderter Pigmentierung und/oder Narbenbildung im Vergleich zu Baseline bis zum Verschwinden oder bis max. 6 Monate nach Baseline oder wenn klinisch gesehen nicht mehr signifikant
Studienbericht S.	19	19	19
PEP005-025	Ingenolmebutat Gel (0,015 %) einmal täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen	Wirkstofffreies Vehikelgel einmal täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen	Alle 7 bis 28 Tage bis Verschwinden der LSRs oder therapiebedingten UEs; alle 28 Tage bei veränderter Pigmentierung und/oder Narbenbildung im Vergleich zu Baseline bis zum Verschwinden oder bis max. 6 Monate nach Baseline oder wenn klinisch gesehen nicht mehr signifikant
Studienbericht S.	18	18	18
Studien an Stamm und Extremitäten:			
PEP005-014	Ingenolmebutat Gel (0,05 %) einmal täglich an 2 aufeinander folgenden Tagen	Wirkstofffreies Vehikelgel einmal täglich an 2 aufeinander folgenden Tagen	Alle 7 bis 28 Tage bis Verschwinden der LSRs oder therapiebedingten UEs; alle 28 Tage bei veränderter Pigmentierung und/oder Narbenbildung im Vergleich zu Baseline bis zum Verschwinden oder bis max. 6 Monate nach Baseline oder wenn klinisch gesehen nicht mehr signifikant
Studienbericht S.	19	19	19
PEP005-028	Ingenolmebutat Gel (0,05 %) einmal täglich an 2 aufeinander folgenden Tagen	Wirkstofffreies Vehikelgel einmal täglich an 2 aufeinander folgenden Tagen	Alle 7 bis 28 Tage bis Verschwinden der LSRs oder therapiebedingten UEs; alle 28 Tage bei veränderter Pigmentierung und/oder Narbenbildung im Vergleich zu Baseline bis zum Verschwinden oder bis max. 6 Monate nach Baseline oder wenn klinisch gesehen nicht mehr signifikant
Studienbericht S.	22, 23	19	19

Studie	**Verum-Gruppe**	**Vehikelgruppe**	***Nachbehandlung bei nicht vollständigem Verschwinden von Nebenwirkungen***
Studien zweckmäßige Vergleichstherapie an Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten:			
CT1101-03	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zweimal täglich über 90 Tage	Hyaluronsäure Gel (2,5 %) zweimal täglich über 90 Tage	Nein
Quelle:	A, B	A, B	A
CT1101-04**	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zweimal täglich über 60 Tage	Hyaluronsäure Gel (2,5 %) zweimal täglich über 60 Tage	n.a.
Quelle:	A, B	A, B	
CT1101-07	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zweimal täglich über 90 Tage	Hyaluronsäure Gel (2,5 %) zweimal täglich über 90 Tage	n.a.
Quelle:	A	A	
LSR: lokale Hautreaktion; UE: unerwünschtes Ereignis; n.a.: nicht angegeben. *Es wurden nur die für dieses Dossier relevanten Studienarme in der Auswertung berücksichtigt: Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und Vehikelgel an 3 aufeinanderfolgenden Tagen **Es wurden nur die für dieses Dossier relevanten Studienarme in der Auswertung berücksichtigt: Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) und Hyaluronsäure Gel (2,5 %) über 60 Tage			

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Jahre** **(±SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Mittlere Dauer der AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp Typ: n (%)**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche n (%)**	**Vorbehandlung der AK** **n (%)**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:								
PEP005-015						[Anzahl: n (%)]		
Ingenol-mebutat Gel (0,015 %)	32	67,2 (10,1)	12,5/87,5	n.a.	I: 9 (28,1) II: 14 (43,8) III: 6 (18,8) IV: 3 (9,4) V: 0 VI: 0	4-6: 24 (75,0) 7-8: 8 (25,0)	Gesicht: 24 (75,0) Kopfhaut: 8 (25,0)	Nicht erfasst
Vehikelgel	33	69,3 (10,7)	15,2/84,8		I: 3 (9,1) II: 14 (42,4) III: 12 (36,4) IV: 4 (12,1) V: 0 VI: 0	4-6: 26 (78,8) 7-8: 7 (21,2)	Gesicht: 25 (75,8) Kopfhaut: 8 (24,2)	Nicht erfasst
Studienbericht S.	50	50	50		50	52	51	28
PEP005-016						[Anzahl: n (%)]		
Ingenol-mebutat Gel (0,015 %)	135	63,5 (10,5)	14,1/85,9	n.a.	I: 24 (17,8) II: 58 (43,0) III: 44 (32,6) IV: 9 (6,7) V: 0 VI: 0	4: 27 (20,0) 5: 36 (26,7) 6: 28 (20,7) 7: 27 (20,0) 8: 17 (12,6)	Gesicht: 109 (80,7) Kopfhaut: 26 (19,3)	Keine Vorbehandlung: 16 (11,8) Kryotherapie: 111 (82,2) Kürettage: 17 (12,6) Dermabrasion: 2 (1,5) Chemisches Peeling: 3 (2,2) Laserbehandlung: 2 (1,5) 5-Fluorouracil: 26 (19,3)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Jahre** **(±SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Mittlere Dauer der AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp Typ: n (%)**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche n (%)**	**Vorbehandlung der AK** **n (%)**
								Imiquimod: 7 (5,2) Diclofenac: 2 (1,5) Photodynamische Therapie: 8 (5,9) Retinoide: 8 (5,9) Andere: 5 (3,7)
Vehikelgel	134	63,0 (10,0)	10,4/89,6	n.a.	I: 16 (11,9) II: 53 (39,6) III: 59 (44,0) IV: 6 (4,5) V: 0 VI: 0	4: 32 (23,9) 5: 44 (32,8) 6: 35 (26,1) 7: 15 (11,2) 8: 8 (6,0)	Gesicht: 109 (81,3) Kopfhaut: 25 (18,7)	Keine Vorbehandlung: 23 (17,2) Kryotherapie: 108 (80,6) Kürettage: 14 (10,4) Dermabrasion: 0 Chemisches Peeling: 2 (1,5) Laserbehandlung: 1 (0,7) 5-Fluorouracil: 25 (18,7) Imiquimod: 15 (11,2) Diclofenac: 2 (1,5) Photodynamische Therapie: 9 (6,7) Retinoide: 8 (6,0) Andere: 7 (5,2)
Studienbericht S.	53	53	53		53	54	54	148
PEP005-025						[Anzahl: n (%)]		

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Jahre** **(±SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Mittlere Dauer der AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp Typ: n (%)**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche n (%)**	**Vorbehandlung der AK** **n (%)**
Ingenol-mebutat Gel (0,015 %)	142	64,8 (11,2)	17,6/82,4	n.a.	I: 27 (19,0) II: 65 (45,8) III: 40 (28,2) IV: 10 (7,0) V: 0 VI: 0	4: 21 (14,8) 5: 39 (27,5) 6: 28 (19,7) 7: 27 (19,0) 8: 27 (19,0)	Gesicht: 111 (78,2) Kopfhaut: 31 (21,8)	Keine Vorbehandlung[a]: 25 (17,6) Kryotherapie: 112 (78,9) Kürettage: 30 (21,1) Dermabrasion: 1 (0,7) Chemisches Peeling: 4 (2,8) Laserbehandlung: 3 (2,1) 5-Fluorouracil: 29 (20,4) Imiquimod: 18 (12,7) Diclofenac: 3 (2,1) Photodynamische Therapie: 4 (2,8) Retinoide: 0 Andere: 5 (3,5)
Vehikelgel	136	65,0 (10,1)	17,6/82,4	n.a.	I: 18 (13,2) II: 59 (43,4) III: 52 (38,2) IV: 7 (5,1) V: 0 VI: 0	4: 25 (18,4) 5: 35 (25,7) 6: 29 (21,3) 7: 21 (15,4) 8: 26 (19,1)	Gesicht: 111 (81,6) Kopfhaut: 25 (18,4)	Keine Vorbehandlung[a]: 12 (8,8) Kryotherapie: 119 (87,5) Kürettage: 29 (21,3) Dermabrasion: 0 Chemisches Peeling: 0 Laserbehandlung: 3 (2,2) 5-Fluorouracil: 27 (19,9) Imiquimod: 16 (11,8) Diclofenac: 6 (4,4) Photodynamische Therapie: 10 (7,4) Retinoide: 1 (0,7) Andere: 7 (5,1)
Studienbericht S.	52	52	52		52	53	53	146

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Jahre** **(±SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Mittlere Dauer der AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp Typ: n (%)**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche n (%)**	**Vorbehandlung der AK** **n (%)**
Studien an Stamm und Extremitäten:								
PEP005-014								
Ingenol-mebutat Gel (0,05 %)	126	67,3 (10,6)	31,7/68,3	117,6	I: 26 (20,6) II: 69 (54,8) III: 21 (16,7) IV: 10 (7,9) V: 0 VI: 0	5,6 (Durchschnitt)	Handrücken: 25 (19,8) Arm: 84 (66,7) Schulter: 0 Brust: 9 (7,1) Rücken: 2 (1,6) Bein: 6 (4,8)	Keine Vorbehandlung[2]: 17 (13,5) Kryotherapie: 97 (77,0) Kürettage: 12 (9,5) Dermabrasion: 0 Chemisches Peeling: 0 Laserbehandlung: 0 5-Fluorouracil: 27 (21,4) Imiquimod: 14 (11,1) Diclofenac: 9 (7,1) Photodynamische Therapie: 2 (1,6) Retinoide: 1 (0,8) Ingenolmebutat Gel (0,05 %): 4 (3,2) Andere: 10 (7,9)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Jahre** **(±SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Mittlere Dauer der AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp Typ: n (%)**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche n (%)**	**Vorbehandlung der AK** **n (%)**
Vehikelgel	129	66,9 (9,9)	43,4/ 56,6	128,3	I: 31 (24,0) II: 73 (56,6) III: 21 (16,3) IV: 4 (3,1) V: 0 VI: 0	5,5 (Durchschnitt)	Handrücken: 29 (22,5) Arm: 82 (63,6) Schulter: 2 (1,6) Brust: 8 (6,2) Rücken: 3 (2,3) Bein: 5 (3,9)	Keine Vorbehandlung[b]: 20 (15,5) Kryotherapie: 99 (76,7) Kürettage: 14 (10,9) Dermabrasion: 0 Chemisches Peeling: 1 (0,8) Laserbehandlung: 0 5-Fluorouracil: 30 (23,3) Imiquimod: 17 (13,2) Diclofenac: 8 (6,2) Photodynamische Therapie: 8 (6,2) Retinoide: 2 (1,6) Ingenolmebutat Gel (0,05 %): 6 (4,7) Andere: 7 (5,4)
Studienbericht S.	55	55	55	120	55	56	56	57
PEP005-028						[Anzahl: n (%)]		
Ingenol-mebutat Gel (0,05 %)	100	65,3 (10,2)	41,0/59,0	n.a.	I: 26 (26,0) II: 36 (36,0) III: 31 (31,0) IV: 5 (5,0) V: 2 (2,0) VI: 0	4: 37 (37,0) 5: 25 (25,0) 6: 20 (20,0) 7: 6 (6,0) 8: 12 (12,0)	Handrücken: 28 (28,0) Arm: 59 (59,0) Schulter: 2 (2,0) Brust: 5 (5,0) Rücken: 3 (3,0) Bein: 3 (3,0)	Keine Vorbehandlung[a]: 20 (20,0) Kryotherapie: 73 (73,0) Kürettage: 12 (12,0) Dermabrasion: 0 Chemisches Peeling: n.a. Laserbehandlung: 2 (2,0) 5-Fluorouracil: 23 (23,0) Imiquimod: 7 (7,0) Diclofenac: 0 (0) Photodynamische Therapie: 2 (2,0)

Studie Gruppe	N	Alter Jahre (±SD)	Geschlecht w /m (%)	Mittlere Dauer der AK (Monate)	Fitzpatrick Hauttyp Typ: n (%)	Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone	Lokalisation der Behandlungsfläche n (%)	Vorbehandlung der AK n (%)
								Retinoide: 1 (1,0) Andere[c]: 8 (8,0)
Vehikelgel	103	64,9 (10,7)	34,0/66,0	n.a.	I: 24 (23,3) II: 45 (43,7) III: 27 (26,2) IV: 7 (6,8) V: 0 (0) VI : 0	4: 27 (26,2) 5: 21 (20,4) 6: 26 (25,2) 7: 15 (14,6) 8: 14 (13,6)	Handrücken: 27 (26,2) Arm: 67 (65,0) Schulter: 1 (1,0) Brust: 3 (2,9) Rücken: 0 (0) Bein: 5 (4,9)	Keine Vorbehandlung[a]: 14 (13,6) Kryotherapie: 79 (76,7) Kürettage: 20 (19,4) Dermabrasion: 1 (1,0) Chemisches Peeling: n.a. Laserbehandlung: 3 (2,9) 5-Fluorouracil: 26 (25,2) Imiquimod: 15 (14,6) Diclofenac: 3 (2,9) Photodynamische Therapie: 6 (5,8) Retinoide: 2 (1,9) Andere: 5 (4,9)
Studienbericht S.	51	51	51		51	52	52	53
Studien an Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten:								
CT1101-03						Summe [n (%)]		
Diclofenac-Hyaluron-säure Gel (3 %)	60[d]	65,4 (12,3)	25,4/74,6	n.a.	I: 13 (21,6) II: 36 (60,0) III: 10 (16,6) IV: 0 V: 0 VI: 0	Stirn: 162 (41,1) Gesicht: 60 (15,2) Kopfhaut: 29 (7,4) Handrücken:	Stirn: 30 (37,0) Gesicht: 17 (21,0) Kopfhaut: 4 (5,0) Handrücken: 17 (21,0) Arm: 13 (16,0)	n.a.

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Jahre** **(±SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Mittlere Dauer der AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp Typ: n (%)**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche n (%)**	**Vorbehandlung der AK** **n (%)**
						84 (21,3) Arm: 59 (15,0)		
Hyaluron-säure Gel (2,5 %)	60[e]	64,8 (10,6)	23,7/76,3	n.a.	I: 14 (23,3) II: 36 (60,0) III: 9 (15,0) IV: 0 V: 0 VI: 0	Stirn: 147 (35,2) Gesicht: 81(19,4) Kopfhaut: 60 (14,4) Handrücken: 67 (16,1) Arm: 62 (14,9)	Stirn: 24 (31,6) Gesicht: 17 (22,4) Kopfhaut: 9 (11,8) Handrücken: 14 (18,4) Arm: 12 (15,8)	n.a.
Quelle: A	S. 15	S. 15	S. 15		S. 15	S. 15	S. 15	

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Jahre** **(±SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Mittlere Dauer der AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp Typ: n (%)**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche n (%)**	**Vorbehandlung der AK** **n (%)**
CT1101-04*						[Durchschnitt (±SD)]		
Diclofenac-Hyaluron-säure Gel (3 %)	48	70 (10)	31,2/68,8	n.a.	I: 11 (23) II: 28 (58) III: 9 (19) IV: 0 V: 0 VI: 0	Kopfhaut: 7 (5,6) Stirn: 31 (5,6) Gesicht 19 (3,6) Handrücken: 8 (7,0) Arm: 1 (1,0)	n.a.	n.a.
Hyaluron-säure Gel (2,5 %)	49	65 (9)	16,3/83,7	n.a.	I: 5 (10) II: 36 (73) III: 8 (16) IV: 0 V: 0 VI: 0	Kopfhaut: 5 (8,4) Stirn: 35 (6,0) Gesicht 13 (2,8) Handrücken: 9 (7,9) Arm: 1 (2,0)		n.a.
Quelle: A	S. 23	S. 23	S. 23		S. 23	S. 23		
CT1101-07						[Durchschnitt]		
Diclofenac-Hyaluron-säure Gel (3 %)	56	64,3 (8,6)	32,1/67,9	n.a.	I: 13 (23,2) II: 21 (37,5) III: 15 (26,8) IV: 7 (12,5) V: 0	Stirn: 9,2 Gesicht: 10,7 Kopfhaut: 11,2 Handrücken: 9,0 Arm: 6,1	Stirn: 20 (35,7) Gesicht: 6 (10,7) Kopfhaut: 6 (10,7) Handrücken: 17 (30,4) Arm: 9 (16,7)	n.a.

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Jahre** **(±SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**Mittlere Dauer der AK (Monate)**	**Fitzpatrick Hauttyp Typ: n (%)**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone**	**Lokalisation der Behandlungsfläche n (%)**	**Vorbehandlung der AK** **n (%)**
					VI: 0			
Hyaluron-säure Gel (2,5 %)	55	67,8 (8,3)	16,1/83,9	n.a.	I: 10 (17,8) II: 24 (42,8) III: 18 (32,1) IV: 3 (5,4) V: 0 VI: 0	Stirn: 7,9 Gesicht: 8,8 Kopfhaut: 8,8 Handrücken: 8,0 Arm: 7,2	Stirn: 21 (37,5) Gesicht: 8 (14,3) Kopfhaut: 4 (7,1) Handrücken: 16 (28,6) Arm: 6 (10,7)	n.a.
Quelle: A	S. 36	S. 36	S. 36	S. 36	S. 36	S. 36	S. 36	

n.a. nicht angegeben; nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; w: weiblich; m: männlich; SD: Standardabweichung.
[a] wurde nach Gesamtanzahl – Patienten mit jeglicher Behandlung berechnet.
[b] beinhaltet auch Patienten ohne AK Vorgeschichte.
[c] beinhaltet auch Ingenolmebutat Gel;.
[d] vollständige und partielle Abheilung wurden mit N=58 berechnet (Analysis Set des pharmazeutischen Unternehmers).
[e] vollständige und partielle Abheilung wurden mit N=59 berechnet (Analysis Set des pharmazeutischen Unternehmers).
* Für die Studie CT1101-04 wurden nur die Patienten mit einer Anwendungsdauer von 60 Tagen dargestellt.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Zusammenfassungen zu den Ingenolmebutat Gel Studien finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Zusammenfassung der Studien zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %):

Alle drei Studien waren randomisierte, doppelblinde, Vehikelgel (Hyaluronsäure Gel (2,5 %))-kontrollierte, parallelgruppierte Studien. Die Studien CT1011-03 und CT1011-04 waren multizentrisch, die Studie CT1011-07 war eine Einzelzentrumsstudie. Es waren bis zu 3 5x5 cm große Behandlungsareale pro Patient erlaubt. Die Behandlungsareale waren lokalisiert auf Kopfhaut, Stirn, Gesicht, Arm und Handrücken. In Studie CT1011-04 waren keine Areale auf dem Arm vorhanden. Die Behandlung erfolgte durch den Patient zweimal täglich bis Behandlungsende (60 bzw. 90 Tage). Patienten wurden alle 30 Tage während der Behandlung und 30 Tage nach Behandlungsende (Post-Studien-Follow-up) untersucht. Die Studien CT1011-03 und CT1011-07 waren 90 Tage lang (Anwendungsdauer), die Studie CT1011-04 nur 60 Tage (Die Patienten mit 30-tägiger Behandlung wurden hier nicht berücksichtigt, da diese Anwendungsdauer nicht den Angaben der Fachinformation entspricht). Die Behandlung konnte beendet werden, wenn die vollständige Abheilung schon nach kürzerer Anwendungsdauer erreicht wurde. Die Patienten wurden 1:1 für die Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder Hyaluronsäure Gel (2,5 %) randomisiert.

Insgesamt wurden 328 männliche und weibliche Patienten über 18 Jahre aus 11 Zentren in den USA und Kanada ausgewertet.

Die demographischen und Baselinecharakteristika der Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Vehikelgruppen aus den Studien CT1011-03 und CT1011-04 wie Alter, Geschlecht, Fitzpatrick Hauttyp, Anzahl Läsionen im Behandlungsfeld und Lokalisation der Behandlungsfläche waren vergleichbar. Die Gruppen der Studie CT1011-07 unterschieden sich signifikant in den Charakteristika Alter ($p = 0,038$), Geschlecht ($p = 0,029$) und durchschnittliche Anzahl an Läsionen (insgesamt 9,2 in der Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Gruppe und 8,0 in der Vehikelgruppe, $p = 0,032$).

Vergleich der Ingenolmebutat Gel Studien und der Studien zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %):

Die Studien wurden so gescreent und ausgewählt, dass die eingeschlossenen Populationen und die durchgeführten Behandlungen möglichst gut vergleichbar waren. Die Studien unterschieden sich in ihrem Design (Ein- und Ausschlusskriterien) und Endpunkten zwar leicht, insgesamt betrachtet weisen sie aber keine zu großen Diskrepanzen auf, so dass ein indirekter Vergleich möglich erscheint. So waren die Ein- und Ausschlusskriterien vergleichbar und es wurde in allen Studien die vollständige Abheilung (primärer Endpunkt der Ingenolmebutat Gel Studien) erhoben. Zusätzlich konnten die Endpunkte partielle Abheilung und UEs verglichen werden.

Anzumerken ist, dass es sich bei den beiden Vehikeln der Vergleichsarme um unterschiedliche Trägergele mit unterschiedlicher Wirksamkeit handelt, die einen Vergleich erschweren. Auf die Vorgehensweise, wie ein indirekter Vergleich dennoch möglich ist, wird in Abschnitt 4.5.1 eingegangen.

4.3.2.1.2.1 **Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-67: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Verblindung**		**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Ver-zerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungs-potenzial auf Studienebene**
			Patient	**Behandler**			
Studien an Gesicht und Kopfhaut:							
PEP005-015	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-016	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-025	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:							
PEP005-014	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-028	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten):							
CT1101-03	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja	hoch
CT1101-04	unklar	unklar	ja	ja	unklar	nein	hoch
CT1101-07	unklar	unklar	ja	ja	unklar	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung des Verzerrungspotentials der Studien mit Ingenolmebutat Gel wurde bereits in Abschnitt 4.3.1.2.2 ausführlich dargelegt.

Alle drei Studien CT1101-03, CT1101-04 und CT1101-07 wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial eingestuft. Für alle drei Studien fehlen Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung.

In der Studie CT1101-03 war der Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts vollständige Abheilungsrate, berechnet als Cumulative Lesion Number Score (CLNS; Anzahl der Zielläsionen + Anzahl neu aufgetretener Läsionen, CLNS = 0), trotz Empfehlung der FDA nicht im Protokoll vorab festgelegt. Die Auswertung wurde schließlich wie empfohlen durchgeführt, es kann aber eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden.

In der Studie CT1101-04 wurden in der Analyse des primären Endpunktes 9 Protokollverletzer mit eingeschlossen. Nach Reanalyse durch die FDA war das Ergebnis zwar noch immer signifikant besser für die Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Gruppe, aber dieses Vorgehen lässt auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung schließen, die das Verzerrungspotential der ganzen Studie beeinflussen könnte.

Auch in der Studie CT1101-07 war der primäre Endpunkt nicht im Originalprotokoll festgelegt, weshalb eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden konnte.

In allen drei Studien gab es Inkonsistenzen zu Patientenangaben, z.B. zur Anzahl der Studienabbrecher. Dies war zwar transparent dargestellt, es blieb aber eine Unsicherheit erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen haben.

Aufgrund dessen wurden alle drei Studien mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Vollständige Abheilungsrate**	**Partielle Abheilungsrate**	**prozentuale Reduktion von AK**	**Anwendungs-dauer**	**Abheilungsdauer**	**UEs**	**Lokale Hautreaktionen**	**lokale Nebenwirkungen der Haut**	**Patienten-zufriedenheit (TSQM)**	**Lebensqualität (Skindex-16)**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:										
PEP005-015	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
PEP005-016	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
PEP005-025	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studien an Stamm und Extremitäten:										
PEP005-014	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
PEP005-028	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten)										
CT1101-03	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein (ETRS/AIS)	ja[a]	nein	nein
CT1101-04	ja	ja	nein[b]	ja	ja	ja	nein (ETRS/AIS)	nein	nein	nein
CT1101-07	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein (ETRS/AIS)	nein	nein	nein

n.a.: Nicht angegeben; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, ETRS/AIS: Eczetamous Type Reaction Score/Area of Involvement Score

[a] Hier sind nur Hypopigmentierung und "unerwünschte strukturelle Hautveränderungen" erwähnt, was nicht vergleichbar ist mit dem Endpunkt der Ingenolmebutat Gel-Studien, in denen zusätzlich Hyperpigmentierung analysiert wurde. Ob es sich bei "unerwünschte strukturelle Hautveränderungen " um Vernarbung oder weiter gefasste Veränderungen handelt, ist unklar.

[b] Es gibt zwar Angaben zu prozentualer Reduktion von AK, diese stammen jedoch aus gepoolten Daten aus der 30 Tage und der 60Tage langen Behandlung und können daher nicht verwendet werden.

Im Folgenden werden jeweils nur die Daten dargestellt, die für den indirekten Vergleich relevant sind. Alle Lokalisationen, die aufgrund nicht zusammenführbarer Daten nicht für den indirekten Vergleich berücksichtigt werden können, werden in den Tabellen nicht aufgeführt.

4.3.2.1.3.1.1 Vollständige Abheilungsrate – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Referenzen Studien**	**Ingenolmebutat Gel**	**Vehikelgel**	**Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)**	**Vehikelgel Hyaluronsäure Gel (2,5 %)**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:					
	PEP005-015	●	●		
	PEP005-016	●	●		
	PEP005-025	●	●		
Studien an Stamm und Extremitäten:					
	PEP005-014	●	●		
	PEP005-028	●	●		
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten)					
	CT1101-03			●	●
	CT1101-07			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

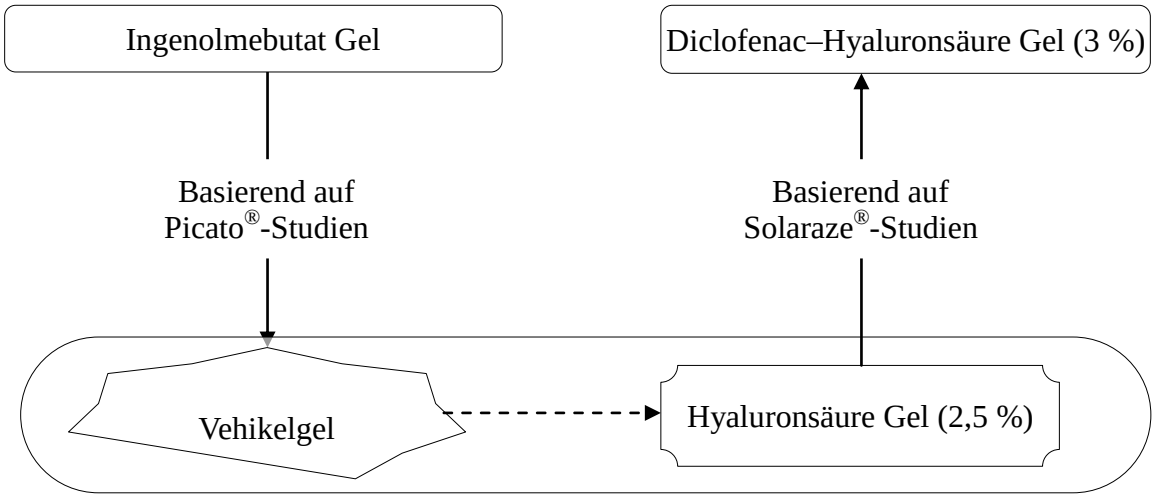


Abbildung 4-5: Generelle Netzwerkstruktur des Vehikel-adjustierten indirekten Vergleichs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts vollständige Abheilungsrate

Studie	**Operationalisierung**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und 57 vorgenommen. In Studie PEP005-015 fand die Bewertung zusätzlich an Tag 15 und 29 statt. Hierbei wurde die Untersuchung durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Vorgabe war, dass derselbe Dermatologe alle Untersuchungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei demselben Patienten und bei möglichst allen Patienten eines Studienzentrums vornehmen sollte. Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde am Tag der Erstbehandlung vor der Behandlung durchgeführt, um die Anzahl der bei der Screening Visite festgestellten nicht-HK/HT AK Läsionen in dem markierten Behandlungsbereich zu bestätigen. An Tag 57 wurde erneut eine klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen in dem Behandlungsbereich vorgenommen, um die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen mit Baseline zu vergleichen (weiterhin vorhanden oder verschwunden) und um das Vorhandensein neu auftauchender AK Läsionen zu untersuchen. Die vollständige Abheilungsrate wurde definiert als der Anteil der Patienten, die an Tag 57 keine klinisch sichtbaren nicht-HK/HT AK Läsionen im Behandlungsbereich mehr hatten.
Studienbericht jeweils S. 27, 28, 35	

Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-014/ PEP005-028	Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und 57 vorgenommen. Hierbei wurde die Untersuchung durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Vorgabe war, dass derselbe Dermatologe alle Untersuchungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei demselben Patienten und bei möglichst allen Patienten eines Studienzentrums vornehmen sollte. Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde am Tag der Erstbehandlung vor der Behandlung durchgeführt, um die Anzahl der bei der Screening Visite festgestellten nicht-HK/HT AK Läsionen in dem markierten Behandlungsbereich zu bestätigen. An Tag 57 wurde erneut eine klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen in dem Behandlungsbereich vorgenommen, um die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen mit Baseline zu vergleichen (weiterhin vorhanden oder verschwunden) und um das Vorhandensein neu auftauchender AK Läsionen zu untersuchen. Die vollständige Abheilungsrate wurde definiert als der Anteil der Patienten, die an Tag 57 keine klinisch sichtbaren nicht-HK/HT AK Läsionen im Behandlungsbereich mehr hatten.
Studienbericht jeweils S. 29, 30; 35	
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten)	
CT1101-03	Die erste klinische Evaluation der AK Läsionen wurde 6 Tage vor Behandlungsbeginn durchgeführt. Dabei wurden die AK Läsionen nach Einschätzung des Untersuchers in verschiedene Schweregrade eingeteilt (Baseline Severity Index). Die therapeutische Wirksamkeit wurde mit Hilfe von zwei Variablen evaluiert (TLNS, CLNS). TLNS beschreibt die Anzahl der Zielläsionen und CLNS die Anzahl der Zielläsionen zuzüglich der Anzahl neu aufgetretener Läsionen. Qualitative Beurteilungen wurden von Arzt und Patient unabhängig durchgeführt (PGII, IGII). Die vollständige Abheilungsrate wurde definiert als der Anteil an Patienten, die bei der Follow-up Untersuchung, 30 Tage nach Behandlungsende TLNS, CLNS = 0 in allen Behandlungsbereichen hatten. Für qualitative Endpunkte galt entsprechend PGII, IGII = 4.
Quelle: A	S. 11
CT1101-04	Bis auf folgende Ausnahmen war das Protokoll der Studie CT1101-04 identisch zum Protokoll der Studie CT1101-03: Aufgrund der unterschiedlichen Anwendungsdauern in den Therapiearmen (30-Tage und 60-Tage) fand die Follow-up Untersuchung 30 Tage nach Behandlungsende an Tag 60 für die 30-Tage Gruppe und an Tag 90 für die 60-Tage Gruppe statt.
Quelle: A	S. 21
CT1101-07	Die erste klinische Evaluation der AK Läsionen wurde 6 Tage vor Behandlungsbeginn durchgeführt. Die therapeutische Wirksamkeit wurde mit Hilfe von zwei Variablen evaluiert (TLNS, CLNS). TLNS beschreibt die Anzahl der Zielläsionen und CLNS die Anzahl der Zielläsionen zuzüglich der Anzahl neu aufgetretener Läsionen. Die vollständige Abheilungsrate wurde definiert als der Anteil an Patienten, die bei der Follow-up Untersuchung, 30 Tage nach Behandlungsende TLNS, CLNS = 0 in allen Behandlungsbereichen hatten.
Quelle: A	S. 33, 34
IGII: Investigator Global Improvement Index; PGII: Patient Global Improvement Index; TLNS: Anzahl der Zielläsionen; CLNS: Anzahl der Zielläsionen + Anzahl neu aufgetretener Läsionen	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständige Abheilungsrate in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten):						
CT1101-03	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
CT1101-04	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
CT1101-07	hoch	ja	ja	unklar	nein	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die zusammenfassende Bewertung für die Studien PEP005-015, PEP005-016, PEP005-025, PEP005-014 und PEP005-028 findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 und wird hier nicht noch einmal gesondert aufgeführt.

Für die Studien CT1101-03, CT1101-04 und CT1101-07 wurde das Verzerrungspotential für den Endpunkt vollständige Abheilungsrate jeweils als hoch eingestuft.

In der Studie CT1101-03 war der Zeitpunkt der Auswertung trotz Empfehlung der FDA nicht im Protokoll vorab festgelegt. Die Auswertung wurde schließlich wie empfohlen durchgeführt, es kann aber eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Es wurden Protokollverletzer mit ausgewertet, die aus der Analyse hätten ausgeschlossen werden müssen. Nach der Reanalyse durch die FDA ist zwar der Einfluss der Protokollverletzer eindeutig abschätzbar, es bleibt aber eine Unsicherheit im Hinblick auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung erhalten. Es gab Dateninkonsistenzen zur Anzahl der Behandlungsareale. Auch gab es in der Studie bei einigen Zentren Inkonsistenzen in der

Bewertung der Studien- bzw. Medikationsabbrecher. Dies war zwar transparent dargestellt, es blieb aber auch hier eine Unsicherheit erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen haben und dies eine Auswirkung auf die Wirksamkeitsendpunkte hat. Zusammenfassend kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Punkte zu Verzerrungen führten. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

In der Studie CT1101-04 wurden auch Protokollverletzer mit ausgewertet, die aus der Analyse hätten ausgeschlossen werden müssen und das Ergebnis für den Verumarm positiv verzerren. Auch hier war durch die Reanalyse durch die FDA der Einfluss der Protokollverletzer eindeutig abschätzbar, es bleibt aber eine Unsicherheit im Hinblick auf die Berichterstattung erhalten. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Auch in der Studie CT1101-07 gab es Unklarheiten im Hinblick auf ergebnisorientierte Berichterstattung. Der primäre Endpunkt wurde nicht im Originalprotokoll festgelegt. Laut Studienunterlagen wurde die ITT Population ausgewertet, aus dem Medical Report der FDA geht jedoch hervor, dass nicht alle randomisierten Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden. Diese wurden von der FDA reanalysiert und es ergab sich keine sinnverändernde Schlussfolgerung. Da für diesen Endpunkt keine Kovariate in der Analyse berücksichtigt wurden und die Anzahl der Läsionen bei Baseline in der Verumgruppe höher war, könnten die Ergebnisse verzerrt sein. Daher wird das Verzerrungspotential auch hier als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt vollständige Abheilungsrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden nur die Daten dargestellt, die für den indirekten Vergleich relevant sind. Alle Lokalisationen, die aufgrund nicht zusammenführbarer Daten nicht für den indirekten Vergleich berücksichtigt werden können, werden in den folgenden Tabellen nicht aufgeführt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT für indirekte Vergleiche (Studien an Gesicht und Kopfhaut)

Studie	**Gesamt**		
	n/N (%)	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PEP005-015			
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	16/32 (50,0)	[32,7;67,3]	< 0,001[b]
Vehikelgel	3/33 (9,1)	[0,0;18,9]	
	Studienbericht S. 230		
PEP005-016			
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	50/135 (37,0)	[28,9; 45,8]	< 0,001[a]
Vehikelgel	3/134 (2,2)	[0,5; 6,4]	
	Studienbericht S. 57		
PEP005-025			
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	67/142 (47,2)	[38,8; 55,7]	< 0,001[a]
Vehikelgel	7/136 (5,1)	[2,1; 10,3]	
	Studienbericht S. 56		

KI: Konfidenzintervall; Konfidenzintervalle wurden mittels der exakten binomialen Verteilung berechnet (Clopper-Pearson).

[a] p-Wert nach dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Analysegebiet. p-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.

[b] p-Wert nach dem Fisher's Exact Test im Vergleich der Behandlungsgruppen. p-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT für indirekte Vergleiche (Studien an Stamm und Extremitäten)

Studie	**Gesamt**			**Arm**			**Handrücken**		
	n/N (%)	**[95 %-KI]**	**p-Wert**	**n/N (%)**	**[95 %-KI]** [a]	**p-Wert**	**n/N (%)**	**[95 %-KI]** [a]	**p-Wert**
PEP005-014									
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	35/126 (27,8)	[20,2; 36,5]	< 0,0001[b]	22/84 (26,2)	[17,2; 36,9]	< 0,001[de]	4/25 (16,0)	[4,5; 36,1]	0,040 [de]
Vehikelgel	6/129 (4,7)	[1,7; 9,9]		4/82 (4,9)	[1,3; 12,0]		0/29	[0; 11,9]	
	Studienbericht S. 60								
PEP005-028									
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	42/100 (42,0)	[32,2; 52,3]	< 0,001[c]	27/59 (45,8)	[32,7; 59,2]	< 0,001[d]	6/28 (21,4)	[8,3; 41,0]	0,023[d]
Vehikelgel	5/103 (4,9)	[1,6; 11,0]		3/67 (4,5)	[0,9; 12,5]		0/27	[0; 12,8]	
	Studienbericht S. 56								

KI: Konfidenzintervall
[a] Konfidenzintervalle wurden mittels der exakten binomialen Verteilung berechnet (Clopper-Pearson).
[b] p-Wert für den Unterschied vom Cochran-Mantel-Haenszel Test, kontrolliert nach anatomischer Lokalisation.
[c] p-Wert nach dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Analysegebiet. p-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.
[d] p-Wert nach dem Fisher's Exact Test im Vergleich der Behandlungsgruppen. p-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.
[e] Werte nicht dem Studienbericht entnommen, sondern separat berechnet.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für vollständige Abheilungsrate aus RCT für indirekte Vergleiche (Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Studie	**Gesamt**		**Kopf/Nacken**		**Hand/Arm**	
	n/N (%)	**p-Wert**	**n/N (%)**	**p-Wert**	**n/N (%)**	**p-Wert**
CT1101-03						
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	27/60 (45,0)[a] 11/60 (18,3)[a]	< 0,0001[b]	22/42 (52) 11/43 (26)	0,0127 [a]	10/25 (40) 4/22 (18)	0,1099 [a]
Quelle: A	S. 16		S. 18		S. 18	
CT1101-04						
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	15/48 (31,3)[a] 5/49 (10,2)[a]	< 0,045[c]	n.a. n.a.	n.a.	n.a. n.a.	n.a.
Quelle: A	S. 24		S.29		S. 29	
CT1101-07						
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	18/53 (32,1)[a] 10/54 (17,9)[a]	0,08[a]	17/35 (49) 7/38 (18)	0,0078[a]	2/21 (10) 3/17 (18)	0,4675 [a]
Quelle: A	S. 37		S. 39		S. 39	

n.a.: nicht angegeben: in der Studie CT1101-04 wurden nur aggregierte Werte für Tag 30 und Tag 60 angegeben.

[a] Werte nicht dem Studienbericht entnommen, sondern separat berechnet.

[b] p-Wert wurde mit der Patientenpopulation des Analysis Set des pharmazeutischen Unternehmers berechnet, nicht mit der ITT Population (Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %): N=58, Hyaluronsäure Gel (2,5 %) N=59);

[c] p-Wert entspricht der Reanalyse nach Berechnung ohne Protokollverletzer aus dem Food and Drug Administration Bericht. Ursprünglich nach Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers: 0,0214

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Ergebnisse zum indirekten Vergleich des Endpunkts vollständige Abheilungsrate für Gesicht und Kopfhaut

Für den Vergleich von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hinsichtlich des Endpunkts vollständige Abheilungsrate bei Patienten mit einer Behandlung ihrer AK Läsionen im Gesicht und auf der Kopfhaut wurden die Ergebnisse der Einzelstudien mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und die Ergebnisse der Einzelstudien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) metaanalytisch zusammengefasst (Tabelle 4-75 und Tabelle 4-76) und anschließend über die jeweils verwendeten Vehikelgele (Tabelle 4-77) indirekt miteinander verglichen (Tabelle 4-78). Daten der Studie CT1101-04 konnten nicht berücksichtigt werden, da hier nur aggregierte Daten der Patienten mit 30 und mit 60 Tagen Behandlung zur Verfügung stehen.

Aus den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurde die Patientengruppe extrahiert, die im Gesicht und auf der Kopfhaut bzw. am Nacken behandelt wurde.

Tabelle 4-75: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel aus Studien an Gesicht und Kopfhaut – vollständige Abheilungsrate

Studie	**Ingenol-mebutat Gel (0,015 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	[95 %-KI]	
PEP005-015	16	32	3	33	8,8 %	0,41 [0,21; 0,61]	
PEP005-016	50	135	3	134	48,1 %	0,35 [0,26; 0,43]	
PEP005-025	67	142	7	136	43,0 %	0,42 [0,33; 0,51]	
Gesamt [95 %-KI]	133	309	13	303	100,0	0,38 [0,33; 0,44]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 1,38; df = 2 (P = 0,50); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 12,75 (P < 0,00001)							
KI: Konfidenzintervall							

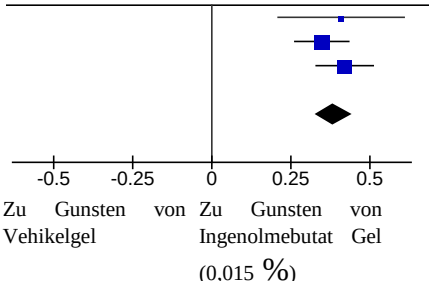


Tabelle 4-76: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (AK auf Gesicht, Kopf oder Nacken) – vollständige Abheilungsrate

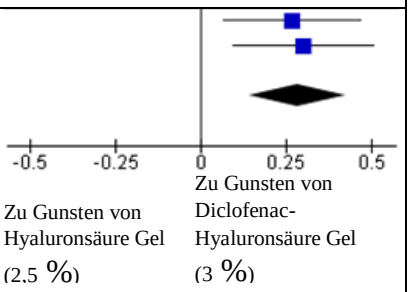
Studie	**Diclofenac Hyaluron-säure Gel (3 %)**	**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**	**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n/N	n /N	(%)	[95 %-KI]	
CT1101-03	22/42	11/43	51,7	0,27 [0,07; 0,47]	
CT1101-07	17/35	7/38	48,3	0,30 [0,10; 0,51]	
Gesamt [95 %-KI]	39/77	18/81	100,0	0,28 [0,14; 0,43]	
Heterogenität: Tau^2=0,00; Chi^2=0,05, df=1 (P=0,82); I^2=0 % Test für Gesamteffekt: Z=3,88 (P=0,0001)					
KI: Konfidenzintervall					

Tabelle 4-77: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel – vollständige Abheilungsrate

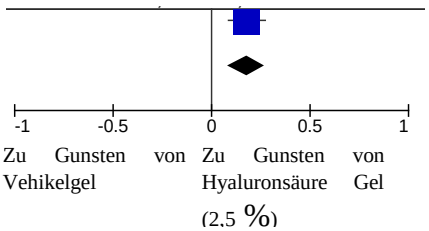
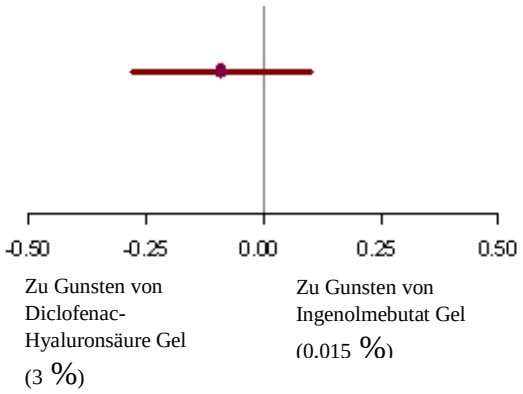
Studie	**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	[95 %-KI]	
Gepoolte Werte	18	81	13	303	100,0 %	0,18 [0,09; 0,27]	
Gesamt [95 %-KI]	18	81	13	303	100,0 %	0,18 [0,09; 0,27]	
Heterogenität: nicht zutreffend Test für Gesamteffekt: Z = 3,76 (P = 0,0002)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-78: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate bei AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut

Vergleich	**Risikodifferenz**	**Revers**	**Risikodifferenz 95 %-KI**
	Schätzer [95 %-KI]		
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel	0,38 [0,33; 0,44]	Nein	
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	0,18 [0,09; 0,27]	Ja	
Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	0,28 [0,14; 0,43]	Ja	
Gesamt [95 %-KI]	-0,08 [-0,26; 0,10]		
Zahl der Behandlungen: 4 Indirekter Vergleich: Behandlungen (1,4)			

Die Meta-Analyse zeigt, dass Ingenolmebutat Gel (0,015 %) bei der Behandlung von AK Läsionen im Gesicht und auf der Kopfhaut dem wirkstofffreien Vehikelgel hinsichtlich der vollständigen Abheilungsrate signifikant überlegen ist (0,38 [95 %-KI: 0,31; 0,45]) (Tabelle 4-75). Auch die Anwendung von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ist der Anwendung des Vehikels Hyaluronsäure Gel (2,5 %) signifikant überlegen (0,28 [95 %-KI: 0,14; 0,43]) (Tabelle 4-76).

Der indirekte Vergleich zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionen im Hinblick auf die vollständige Abheilungsrate (RD = -0,08 [95 %KI: -0,26; 0,10]).

Die in der Meta-Analyse zusammengefassten Studien mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) oder Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zeigen keine statistische Heterogenität (I^2=0 %), daher wird keine Sensitivitätsanalyse benötigt.

Ergebnisse zum indirekten Vergleich des Endpunkts vollständige Abheilungsrate für Stamm und Extremitäten

Für den Vergleich von Ingenolmebutat Gel (0,05 %) mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hinsichtlich des Endpunkts vollständige Abheilungsrate bei Patienten mit einer Behandlung ihrer AK Läsionen an Stamm und Extremitäten wurden die Ergebnisse der Einzelstudien mit

Ingenolmebutat Gel (0,05 %) und die Ergebnisse der Einzelstudien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) metaanalytisch zusammengefasst (Tabelle 4-79 und Tabelle 4-80) und anschließend über die jeweils verwendeten Vehikelgel (Tabelle 4-81) indirekt miteinander verglichen (Tabelle 4-82).

Aus den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurde die Patientengruppe extrahiert, die an Händen und Armen behandelt wurde.

Tabelle 4-79: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel aus Studien an Stamm und Extremitäten – vollständige Abheilungsrate

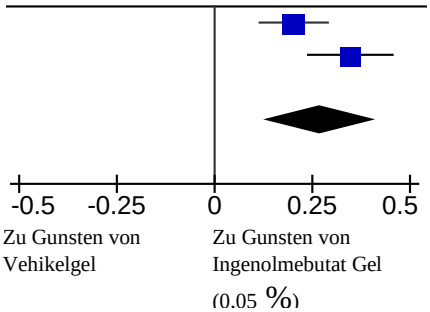
Studie	**Ingenol-mebutat Gel (0,05 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	95 %-KI	
PEP005-014	26	109	4	111	52,5 %	0,20 [0,12; 0,29]	
PEP005-028	33	87	3	94	47,5 %	0,35 [0,24; 0,46]	
Gesamt 95 %-KI	59	196	7	205	100,0 %	0,27 [0,13; 0,41]	
Heterogenität: Tau² = 0,01; Chi² = 4,24; df = 1 (P = 0,04); I² = 76 % Test für Gesamteffekt: Z = 3,73 (P = 0,0002)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-80: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (Läsionen an Hand und Armen) – vollständige Abheilungsrate

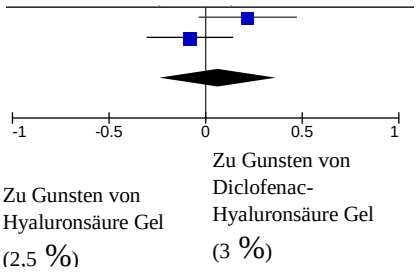
Studie	**Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)**		**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	[95 %-KI]	
CT1101-03	10	25	4	22	48,0 %	0,22 [-0,03; 0,47]	
CT1101-07	2	21	3	17	52,0 %	-0,08 [-0,30; 0,14]	
Gesamt [95 %-KI]	12	46	7	39	100,0 %	0,06 [-0,24; 0,36]	
Heterogenität: Tau² = 0,01; Chi² = 4,24; df = 1 (P = 0,04); I² = 69 % Test für Gesamteffekt: Z = 3,73 (P = 0,0002)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-81: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel – vollständige Abheilungsrate

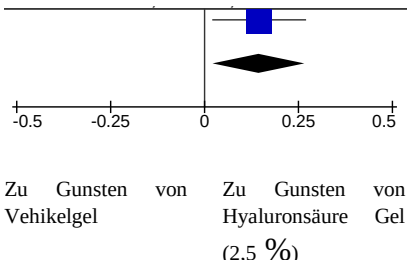
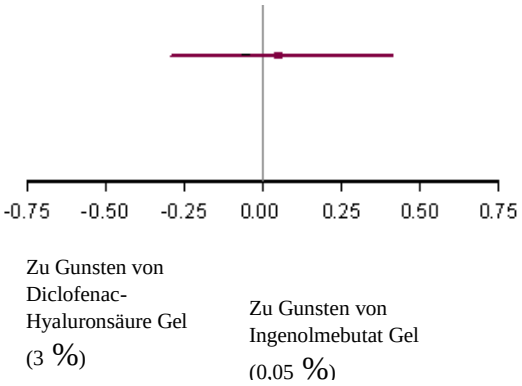
Studie	**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	95 %-KI	
Gepoolte Werte	7	39	7	205	100,0 %	0,15 [0,02; 0,27]	
Gesamt [95 %-KI]	7	39	7	205	100,0 %	0,15 [0,02; 0,27]	
Heterogenität: nicht zutreffend Test für Gesamteffekt: Z = 2,32 (P = 0,02)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-82: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten

Vergleich	**Risikodifferenz**	**Revers**	**Risikodifferenz 95 %KI**
	Schätzer [95 %KI]		
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel	0,27 [0,13; 0,41]	Nein	
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	0,15 [0,02; 0,27]	Ja	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	0,06 [-0,24; 0,36]	Ja	
Gesamt [95 %-KI]	0,06[-0,29; 0,41]		
Zahl der Behandlungen: 4 Indirekter Vergleich: Behandlungen (1,4)			
KI: Konfidenzintervall			

Die Meta-Analyse zeigt, dass Ingenolmebutat Gel (0,05 %) bei der Behandlung von AK Läsionen an Stamm und Extremitäten dem wirkstofffreien Vehikelgel hinsichtlich der vollständigen Abheilungsrate signifikant überlegen ist (RD = 0,27 [95 %-KI: 0,13, 0,41]) (Tabelle 4-79). Bei der Anwendung von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hingegen erreichen nicht signifikant mehr Patienten eine vollständige Abheilung ihrer Läsionen an den

Händen und Armen (RD = 0,06; [95 %-KI: -0,24; 0,36]) als bei der Behandlung mit dem Vehikel Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (Tabelle 4-80).

Der indirekte Vergleich zeigt aufgrund der starken Wirksamkeit der Hyaluronsäure Gel (2,5 %) keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionen im Hinblick auf die vollständige Abheilungsrate (RD = 0,06 [95 %-KI: -0,29, 0,41] (Tabelle 4-82).

Sensitivitätsanalyse:

Bemerkenswert ist die Heterogenität der beiden Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Studien (I^2=76 %). Auch die Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) sind stark heterogen (I^2=69 %). Es wurden daher im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für alle Studienkombinationen separat indirekte Vergleiche durchgeführt.

Im Vergleich der Studien PEP005-014 bzw. PEP005-028 und CT1101-03 zeigt der Punktschätzer ein entgegengesetzt gerichtetes Ergebnis an. Keiner der Vergleiche zeigt jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, somit wird das Ergebnis bestätigt (Tabelle 4-83, Tabelle 4-84, Tabelle 4-85, Tabelle 4-86).

Tabelle 4-83: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-014 vs. Studie CT1101-03)

Vergleich	**Intervention**	**Kontrolle**	**Gewichtung**	**Risikodifferenz**	**Revers**
	n/N	**n /N**	**(%)**	**Schätzer [95 %-KI]**	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel	26/109	4/111	100,0	0,20 [0,12; 0,29]	Nein
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	4/22	2/111	100,0	0,15 [-0,02; 0,31]	Ja
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	10/25	4/22	100,0	0,22 [-0,03; 0,47]	Ja
Gesamt [95 %-KI]				-0,17 [-0,48; 0,14]	

Tabelle 4-84: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-014 vs. Studie CT1101-07)

Vergleich	**Intervention**	**Kontrolle**	**Gewichtung**	**Risikodifferenz**	**Revers**
	n/N	**n /N**	**(%)**	**Schätzer [95 %-KI]**	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel	26/109	4/111	100,0	0,20 [0,12; 0,29]	Nein
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	3/17	4/111	100,0	0,14 [-0,04; 0,32]	Ja
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	2/21	3/17	100,0	-0,08 [-0,30; 0,14]	Ja
Gesamt [95 %-KI]				0,14 [-0,16; 0,44]	
KI: Konfidenzintervall					

Tabelle 4-85: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-028 vs. Studie CT1101-03)

Vergleich	**Intervention**	**Kontrolle**	**Gewichtung**	**Risikodifferenz**	**Revers**
	n/N	**n /N**	**(%)**	**Schätzer [95 %-KI]**	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel	33/87	3/94	100,0	0,35 [0,24; 0,46]	Nein
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	4/22	3/94	100,0	0,15 [-0,02; 0,31]	Ja
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	10/25	4/22	100,0	0,22 [-0,03; 0,47]	Ja
Gesamt [95 %-KI]				-0,02 [-0,34; 0,30]	
KI: Konfidenzintervall					

Tabelle 4-86: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-028 vs. Studie CT1101-07)

Vergleich	**Intervention**	**Kontrolle**	**Gewichtung**	**Risikodifferenz**	**Revers**
	n/N	**n /N**	**(%)**	**Schätzer [95 %-KI]**	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel	33/87	3/94	100,0	0,35 [0,24; 0,46]	Nein
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	3/17	3/94	100,0	0,14 [-0,04; 0,33]	Ja
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	2/21	3/17	100,0	-0,08 [-0,30; 0,14]	Ja
Gesamt [95 %-KI]				0,29 [-0,02; 0,6]	
KI: Konfidenzintervall					

Ergebnisse zum indirekten Vergleich des Endpunkts vollständige Abheilungsrate, alle Läsionen und Lokalisationen

Da für den primären Endpunkt vollständige Abheilungsrate Daten für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für die jeweiligen Lokalisationen getrennt vorliegen, entfällt die Darstellung für alle Läsionen und Lokalisationen, da eine Zuordnung der Lokalisationen stattfinden kann.

4.3.2.1.3.1.2 Abheilungsdauer – Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Referenzen Studien**	**Ingenolmebutat Gel**	**Vehikelgel**	**Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)**	**Hyaluronsäure Gel (2,5 %)**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:					
	PEP005-015	●			
	PEP005-016	●			
	PEP005-025	●			
Studien an Stamm und Extremitäten:					
	PEP005-014	●			
	PEP005-028	●			
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten)					
	CT1101-03			●	
	CT1101-07			●	

Die Spalten für die jeweiligen Vehikelgele wurden nicht ausgefüllt, da es sich an dieser Stelle um einen deskriptiven Vergleich zwischen Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) handelt.

Die Studie CT1101-04 wurde für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt, da die optimale Anwendungsdauer laut Fachinformation am oberen Ende der angegebenen Behandlungsspanne von 60 bis 90 Tagen liegt und dort die beste Wirkung beobachtet wird (Almirall Hermal 2012). Davon weicht die Studie CT1101-04 ab – mit der Anwendungsdauer von 60 Tagen liegt sie am unteren Ende der Behandlungsspanne – und stimmt darüberhinaus nicht mit der Dauer der beiden anderen Studien CT1101-03 und CT1101-07 (jeweils 90 Tage) überein.

Da der Vergleich der Abheilungsdauer von den übrigen indirekten Vergleichen abweicht, wird die Netzwerkstruktur des Vergleichs an dieser Stelle eigens grafisch dargestellt:

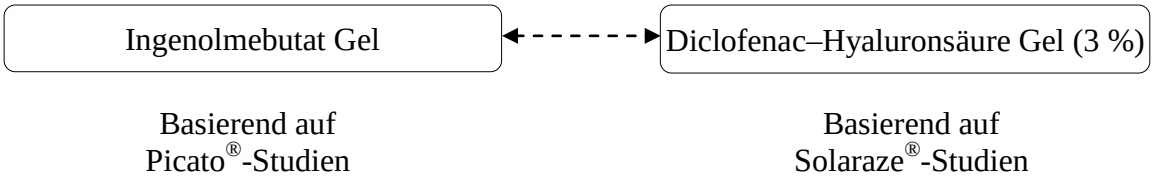


Abbildung 4-6: Netzwerkstruktur des Vergleichs der Abheilungsdauer von Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Bei dem Endpunkt Abheilungsdauer handelt es sich nicht um einen im Studienprotokoll oder –bericht vordefinierten Endpunkt, sondern er wird abgeleitet aus den Daten zur vollständigen Abheilungsrate.

In den klinischen Studien zu Ingenolmebutat Gel wurde der primäre Endpunkt vollständige Abheilung am Ende der Studie am Tag 57 erhoben, während diese Evaluation für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) in den verfügbaren Studien am Tag 120 erfolgte. Die Zeitpunkte der Endpunkterhebung ergeben sich bei AK-Studien jeweils aus der Summe der Anwendungsdauer und einer nachfolgenden Phase, in der nach erfolgter Intervention die behandlungsbedingten lokalen Hautreaktionen abheilen. Erst nach der Abheilung der lokalen Hautreaktionen sind Endpunkte valide beobachtbar. Bei längeren Therapieregimen muss man davon ausgehen, dass diese beiden Phasen zum Teil überlappen, zusammen ergeben diese Phasen aber stets die für diese Indikation anzunehmende Krankheitsdauer. Aus dem Anteil an Patienten, die zu einem Zeitpunkt t vollständige Abheilung erreicht haben, errechnet sich dann die Abheilungsrate am Zeitpunkt t.

Die im vorliegenden Fall beobachteten Abheilungsraten sind nicht direkt vergleichbar, da sie zu unterschiedlichen Zeitpunkten (s.o.) ausgewertet wurden. Demgemäß müssen diese beiden Raten so umgeformt werden, dass sie für den gleichen Zeitpunkt bestimmt werden können. Diese Umrechnung geht von der Annahme aus, dass die Abheilung über die Zeit konstant ist, was im vorliegenden Kontext vereinfachend, aber aus medizinischer Sicht sinnvoll ist, da die Behandlung aktinischer Keratosen prinzipiell auf der Destruktion des befallenen Hautareals und einer darauf folgenden Reepithelialisierung beruht. Der Verlauf der Reepithelialisierung bis zur vollständigen Regeneration der Haut geht dabei in erster Näherung zeitlich konstant mit der beständigen Proliferation der Zellen einher, wie es von Wundheilungsprozessen bekannt ist. Dass diese Annahme gut auf den Abheilungsprozess bei der AK Therapie anwendbar ist, zeigt eine Langzeitbeobachtung von Nelson und Rigel, aus der hervorgeht, dass die Anzahl der AK Läsionen bei Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) in einem entsprechenden Zeitraum annähernd konstant abnimmt (Nelson 2009).

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts Abheilungsdauer

Studie	**Operationalisierung**
Alle Studien	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025/ PEP005-014/ PEP005-028/ Und CT1101-03/ CT1101-07	Die Berechnung der vollständigen Abheilungsraten zum Zeitpunkt t nach Sonnenberg (Sonnenberg 1993) erfolgt folgendermaßen: r(t): Ereignisrate bis zum Zeitpunkt t (wird als konstant angenommen) p: Wahrscheinlichkeit, bis zum Zeitpunkt t ein Ereignis zu haben Es gilt: $p = 1 - \exp[r(t) * t]$ Wenn eine Wahrscheinlichkeit für einen Zeitraum $t_1 \neq t$ bekannt ist und die Rate für diese Zeit berechnet werden soll gilt: $$r(t_1) = -\frac{\ln(1-p)}{t_1}$$ Damit kann die Umrechnung für die Raten in den Studien zu Ingenolmebutat Gel und zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) und die Bestimmung des relativen Verhältnisses in drei Stufen erfolgen: Umrechnung der Raten aus den Metaanalysen der klinischen Studien in Raten pro Tag Für Ingenolmebutat Gel: $r_{p1} = -LN\{1-[1-EXP(-r_{P57}/57)]\}$ Für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %): $r_{S1} = -LN\{1-[1-EXP(-r_{S120}/120)]\}$ Umrechnung der Tages-Raten in eine Rate für den gewünschten Zeitpunkt Für 57 Tage: Für Ingenolmebutat Gel: $r_{P57} = r_{P57}$ Für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %): $r_{S57} = -LN\{1-[1-EXP(-r_{S120}/120*57)]\}$ Für 120 Tage: Für Ingenolmebutat Gel: $r_{P120} = -LN\{1-[1-EXP(-r_{P57}/57*120)]\}$ Für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %): $r_{S120} = r_{S120}$ Da die Raten als konstant über die Zeit angenommen sind, kann das Verhältnis der Raten bestimmt werden: $$v = \frac{r_{P1}}{r_{S1}} = \frac{r_{P57}}{r_{S57}} = \frac{r_{P120}}{r_{S120}}$$ Aus den Abheilungsraten am Tag 57 lassen sich vergleichsweise die Abheilungsdauer und damit die Verkürzung der Krankheitsdauer ab Therapiebeginn ableiten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abheilungsdauer in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten):						
CT1101-03	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
CT1101-07	hoch	ja	ja	unklar	nein	hoch
ITT: Intention to treat						

Die zusammenfassende Bewertung für die Studien PEP005-015, PEP005-016, PEP005-025, PEP005-014 und PEP005-028 findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 und wird hier nicht noch einmal gesondert aufgeführt.

Für die Studien CT1101-03 und CT1101-07 wurde das Verzerrungspotential für den Endpunkt Abheilungsdauer jeweils als hoch eingestuft. Die Bewertung beruht auf der Einschätzung des Endpunkts vollständige Abheilungsrate, da die Abheilungsdauer nicht als expliziter Endpunkt geführt wurde, sondern sich von der vollständigen Abheilung ableiten lässt.

In der Studie CT1101-03 wurden Protokollverletzer mit ausgewertet, die aus der Analyse hätten ausgeschlossen werden müssen. Nach der Reanalyse durch die FDA ist zwar der Einfluss der Protokollverletzer eindeutig abschätzbar, es bleibt aber eine Unsicherheit im Hinblick auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung erhalten. Es gab Dateninkonsistenzen zur Anzahl der Behandlungsareale. Auch gab es in der Studie bei einigen Zentren Inkonsistenzen in der Bewertung der Studien- bzw. Medikationsabbrecher. Dies war zwar transparent dargestellt, es blieb aber auch hier eine Unsicherheit erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen haben und dies eine Auswirkung auf die Wirksamkeitsendpunkte hat. Zusammenfassend kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Punkte zu Verzerrungen führten. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Auch in der Studie CT1101-07 gab es Unklarheiten im Hinblick auf ergebnisorientierte Berichterstattung. Der primäre Endpunkt wurde nicht im Originalprotokoll festgelegt. Laut Studienunterlagen wurde die ITT Population ausgewertet, aus dem Medical Report der FDA geht jedoch hervor, dass nicht alle randomisierten Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden. Diese wurden von der FDA reanalysiert und es ergab sich keine sinnverändernde Schlussfolgerung. Da für diesen Endpunkt die Anzahl der Läsionen bei Baseline in der Verumgruppe höher war, könnten die Ergebnisse verzerrt sein. Daher wird das Verzerrungspotential auch hier als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Abheilungsdauer für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse zum Vergleich des Endpunkts Abheilungsdauer für Gesicht und Kopfhaut

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Abheilungsdauer ab Therapiebeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AK an Gesicht und Kopfhaut)

Studie	**Patienten mit vollständiger Abheilung (n)**	**Abheilungsrate für Tag des Follow Up***	**Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 1**	**Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 57**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:				
PEP005-015				
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 32)	16	0,50	0,01	0,50
PEP005-016				
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 135)	50	0,37	0,01	0,37
PEP005-025				
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 142)	67	0,47	0,01	0,47
Gesamt: PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025				
		0,43	0,01	0,43
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kopf und Nacken):				

Studie	Patienten mit vollständiger Abheilung (n)	Abheilungsrate für Tag des Follow Up*	Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 1	Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 57
CT1101-03				
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 42)	22	0,52	0,004	0,25
CT1101-07				
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 35)	17	0,49	0,004	0,23
Gesamt: CT1101-03 und CT1101-07				
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 77)	39	0,51	0,004	0,24
***Tag 57 für Ingenolmebutat Gel bzw. Tag 120 für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)**				

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die gesamte Abheilungsrate an Tag 57 für Ingenolmebutat 0,43 beträgt und für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 0,24. Daraus errechnet sich ein Verhältnis von 1,79 für die Abheilungsrate an Tag 57, und es lässt sich ableiten, dass für diesen Zeitraum die Abheilungsrate für Ingenolmebutat 1,79-fach schneller ist. Damit verkürzt sich die Abheilungsdauer ab Therapiebeginn um das 1,79-fache.

Ergebnisse zum Vergleich des Endpunkts Abheilungsdauer für Stamm und Extremitäten

An dieser Stelle wurden nur die Daten für Arm und Hand berücksichtigt, da nur für diese Lokalisationen Daten aus allen verglichenen Studien vorlagen.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Abheilungsdauer ab Therapiebeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AK an Arm und Hand)

Studie	**Patienten mit vollständiger Abheilung (n)**	**Abheilungsrate für Tag des Follow Up***	**Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 1**	**Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 57**
Studien an Stamm und Extremitäten (Arm und Hand):				
PEP005-014				
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 109)	26	0,24	0,004	0,24
PEP005-028				
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 87)	33	0,38	0,01	0,38
Gesamt: PEP005-014 und PEP005-028				
		0,30	0,01	0,30
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Arm und Hand):				
CT1101-03				
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 25)	10	0,40	0,003	0,19
CT1101-07				
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 21)	2	0,10	0,001	0,05
Gesamt: CT1101-03 und CT1101-07				
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 46)	12	0,26	0,002	0,12
***Tag 57 für Ingenolmebutat Gel bzw. Tag 120 für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)**				

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die gesamte Abheilungsrate an Tag 57 für Ingenolmebutat 0,30 beträgt und für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 0,12. Daraus errechnet sich ein Verhältnis von 2,43 für die Abheilungsrate an Tag 57, und es lässt sich ableiten, dass für diesen Zeitraum die Abheilungsrate für Ingenolmebutat 2,43-fach schneller ist. Damit verkürzt sich die Abheilungsdauer ab Therapiebeginn um das 2,43-fache.

4.3.2.1.3.1.3 Anwendungsdauer – Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Bei der Anwendungsdauer handelt es sich nicht um einen im Studienprotokoll oder –bericht vordefinierten Endpunkt, sondern um ein spezifisches Charakteristikum der jeweiligen Behandlung, welches den interventionsbezogenen Aufwand mit definiert. Da er eine hohe Patientenrelevanz hat, werden hier die entsprechenden Daten analog zu den anderen Endpunkten wiedergegeben.

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Referenzen Studien**	**Ingenolmebutat Gel**	**Vehikelgel**	**Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)**	**Hyaluronsäure Gel (2,5 %)**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:					
	PEP005-015	●			
	PEP005-016	●			
	PEP005-025	●			
Studien an Stamm und Extremitäten:					
	PEP005-014	●			
	PEP005-028	●			
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten)					
	CT1101-03			●	
	CT1101-04			●	
	CT1101-07			●	

Die Spalten für die jeweiligen Vehikelgele wurden nicht ausgefüllt, da es sich an dieser Stelle um einen deskriptiven direkten Vergleich zwischen Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) handelt.

Da der Vergleich der Anwendungsdauer von den übrigen indirekten Vergleichen abweicht, wird die Netzwerkstruktur des Vergleichs an dieser Stelle eigens grafisch dargestellt:

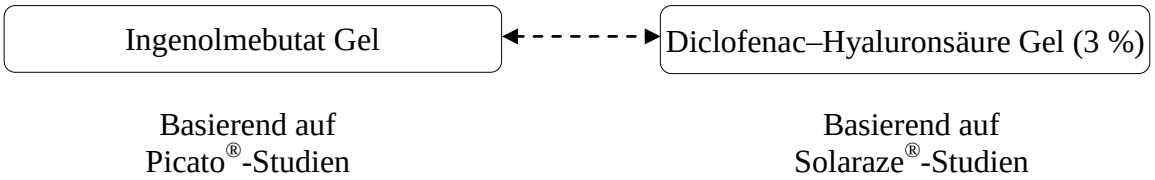


Abbildung 4-7: Netzwerkstruktur des Vergleichs der Behandlungsdauer von Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts Anwendungsdauer

Studie	**Operationalisierung**
Alle Studien	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	Die Anwendungsdauer ergibt sich aus der Anzahl der Tage, an denen das Medikament angewendet wird, d.h. vom ersten Tag bis inklusive des dritten Tages.
PEP005-014/ PEP005-028/	Die Anwendungsdauer ergibt sich aus der Anzahl der Tage, an denen das Medikament angewendet wird, d.h. vom ersten Tag bis inklusive des zweiten Tages.
CT1101-03/ CT1101-07	Die Anwendungsdauer ergibt sich aus der Anzahl der Tage, an denen das Medikament angewendet wird, d.h. vom ersten Tag bis inklusive des 90. Tages.
CT1101-04	Die Anwendungsdauer ergibt sich aus der Anzahl der Tage, an denen das Medikament angewendet wird, d.h. vom ersten Tag bis inklusive des 60. Tages.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anwendungsdauer in RCT für Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend, Erklärung siehe unter der Tabelle.						

Der Endpunkt Anwendungsdauer wird nicht als solcher erhoben, sondern ist vorgegeben. Da dem Vergleich die in den jeweiligen Fachinformationen angegebenen Anwendungsdauern zugrunde gelegt werden, kann es keine Verzerrungen für diesen Endpunkt geben. Das Verzerrungspotential wird daher grundsätzlich als gering eingestuft. Für die Studien CT1101-03, CT1101-04 und CT1101-07 wird dieser Endpunkt als hoch verzerrt eingestuft, da das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft wurde.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anwendungsdauer für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Anwendungsdauer wird nicht als Endpunkt erhoben, sondern ist vorgegeben. Trotz der Möglichkeit in den Studien CT1101-03, CT1101-04 und CT1101-07 die Anwendung bei vollständiger Abheilung vorzeitig zu beenden, liegen Ergebnisse für das jeweilige gesamte Patientenkollektiv nicht vor (s.u.) und können daher nicht angegeben werden. Die Anwendungsdauer wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4-95: Anwendungsdauer aus RCT für Vergleiche

Studie	Anwendungsdauer in Tagen
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015	
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 32)	3
PEP005-016	
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 135)	3
PEP005-025	
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 142)	3

Studien an Stamm und Extremitäten	
PEP005-014	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 109)	2
PEP005-028	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 87)	2
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
CT1101-03	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 60)	90*
CT1101-04	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 48)	60*
CT1101-07	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 53)	90*
*bei vorzeitiger vollständiger Abheilung konnte die Behandlung vor Ende der 60 bzw. 90 Tage abgesetzt werden.	

Für Patienten, die vollständige Abheilung erreichten, ist für die Studie CT1101-03 eine durchschnittliche Anwendungsdauer bis zur Abheilung aller Läsionen von 73,9 Tagen und für die Studie CT1101-07 von 62 Tagen angegeben. Für die Studie CT1101-04 liegt sie mit 58 Tagen unter der in der Fachinformation angegebenen minimalen Anwendungsdauer. Angaben zu Streumaßen liegen nicht vor. Weil Angaben über die durchschnittliche Anwendungsdauer aller Patienten fehlen wird der Berechnung des Verhältnisses der Anwendungsdauer von Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) der Fachinformation entsprechend eine Spanne von 60 bis 90 Tagen zugrundegelegt.

Da für Ingenolmebutat Gel die tatsächliche Anwendungsdauer in den Studien mit der in der Fachinformation vorgegebenen Anwendungsdauer übereinstimmt, wurde diese entsprechend eingesetzt.

Ergebnisse zum Vergleich des Endpunkts Anwendungsdauer für Gesicht und Kopfhaut

Die Anwendungsdauer für Patienten mit AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut für Ingenolmebutat Gel (0,015 %) betrug jeweils 3 Tage während die Anwendungsdauer für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 60 bis 90 Tage betrug. Damit war die Anwendungsdauer für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 20 bis 30-fach länger als für Ingenolmebutat Gel (0,015 %).

Ergebnisse zum Vergleich des Endpunkts Anwendungsdauer für Stamm und Extremitäten

Die Anwendungsdauer für Patienten mit AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut für Ingenolmebutat Gel (0,015 %) betrug jeweils 2 Tage während die Anwendungsdauer für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 60 bis 90 Tage betrug. Damit war die Anwendungsdauer für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 30 bis 45-fach länger als für Ingenolmebutat Gel (0,015 %).

4.3.2.1.3.1.4 Partielle Abheilungsrate – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Ingenolmebutat Gel	Vehikelgel	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Hyaluronsäure Gel (2,5 %)
Studien an Gesicht und Kopfhaut:					
	PEP005-016	●	●		
	PEP005-025	●	●		
Studien an Stamm und Extremitäten:					
	PEP005-014	●	●		
	PEP005-028	●	●		
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten):					
	CT1101-03			●	●
	CT1101-04			●	●

Zur Studie CT1101-07 liegen für diesen Endpunkt keine Ergebnisse vor.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Operationalisierung des Endpunkts partielle Abheilungsrate

Studie	Operationalisierung
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und Tag 57 vorgenommen. In Studie PEP005-015 fand die Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen zusätzlich an Tag 15 und 29 statt. Hierbei wurde die Untersuchung durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Vorgabe war, dass derselbe Dermatologe alle Untersuchungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei demselben Patienten und bei möglichst allen Patienten eines Studienzentrums vornehmen sollte. Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde am Tag der Erstbehandlung

Studie	Operationalisierung
	vor der Behandlung durchgeführt, um die Anzahl der bei der Screening Visite festgestellten nicht-HK/HT AK Läsionen in dem markierten Behandlungsbereich zu bestätigen. An Tag 57 wurde erneut eine klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen in dem Behandlungsbereich vorgenommen, um die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen mit Baseline zu vergleichen (weiterhin vorhanden oder verschwunden) und um das Vorhandensein neu auftauchender AK Läsionen zu untersuchen. Die partielle Abheilungsrate wurde definiert als der Anteil der Patienten, die an Tag 57 eine mindestens 75 %-ige Reduktion der Anzahl der klinisch sichtbaren nicht-HK/HT AK Läsionen im Behandlungsbereich im Vergleich zu Baseline hatten.
Studienbericht jeweils S.	27, 28, 35
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-014/ PEP005-028	Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und Tag 57 vorgenommen. Hierbei wurde die Untersuchung durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Vorgabe war, dass derselbe Dermatologe alle Untersuchungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei demselben Patienten und bei möglichst allen Patienten eines Studienzentrums vornehmen sollte. Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde am Tag der Erstbehandlung vor der Behandlung durchgeführt, um die Anzahl der bei der Screening Visite festgestellten nicht-HK/HT AK Läsionen in dem markierten Behandlungsbereich zu bestätigen. An Tag 57 wurde erneut eine klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen in dem Behandlungsbereich vorgenommen, um die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen mit Baseline zu vergleichen (weiterhin vorhanden oder verschwunden) und um das Vorhandensein neu auftauchender AK Läsionen zu untersuchen. Die partielle Abheilungsrate wurde definiert als der Anteil der Patienten, die an Tag 57 eine mindestens 75 %-ige Reduktion der Anzahl der klinisch sichtbaren nicht-HK/HT AK Läsionen im Behandlungsbereich im Vergleich zu Baseline hatten.
Studienbericht jeweils S.	29, 30, 35
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten)	
CT1101-03	Die erste klinische Evaluation der AK Läsionen wurde 6 Tage vor Behandlungsbeginn durchgeführt. Dabei wurden die AK Läsionen nach Einschätzung des Untersuchers in verschiedene Schweregrade eingeteilt (Baseline Severity Index). Die therapeutische Wirksamkeit wurde mit Hilfe von zwei Variablen evaluiert (TLNS, CLNS). Qualitative Beurteilungen wurden von Arzt und Patient unabhängig durchgeführt (PGII, IGII). Die partielle Abheilungsrate wurde in einer Reanalyse evaluiert und definiert als 75 %-ige Reduktion der AK Läsionen. Die Reduktion wurde mit Hilfe von TLNS und CLNS evaluiert.
Quelle:	A, B
CT1101-04	Die partielle Abheilungsrate wurde in einer Reanalyse evaluiert und definiert als 75 %-ige Reduktion der AK Läsionen. Die Reduktion wurde mit Hilfe von TLNS und CLNS evaluiert.
	B
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; IGII: Investigator Global Improvement Index; PGII: Patient Global Improvement Index; TLNS: Anzahl der Zielläsionen; CLNS: Anzahl der Zielläsionen + Anzahl neu aufgetretener Läsionen	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für partielle Abheilungsrate in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten):						
CT1101-03	hoch	ja	ja	nein	ja	hoch
CT1101-04	hoch	ja	unklar	nein	nein	hoch
ITT: Intention to treat						

Die zusammenfassende Bewertung für die Studien PEP005-015, PEP005-016, PEP005-025, PEP005-014 und PEP005-028 findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und wird hier nicht noch einmal gesondert aufgeführt.

Für die Studien CT1101-03 und CT1101-04 wurde das Verzerrungspotential für den Endpunkt partielle Abheilungsrate jeweils als hoch eingestuft.

In der Studie CT1101-03 wurde für den Endpunkt partielle Abheilungsrate analog zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate Protokollverletzer mit ausgewertet, die aus der Analyse hätten ausgeschlossen werden müssen. Für diesen Endpunkt gibt es keine Reanalyse durch die FDA, es ist aber von einer ähnlichen Tendenz wie bei der vollständigen Abheilungsrate auszugehen. Es gab Dateninkonsistenzen bei der Anzahl der Behandlungsareale. Auch gab es in der Studie bei einigen Zentren Inkonsistenzen in der Bewertung der Studien- bzw. Medikationsabbrecher. Dies war zwar transparent dargestellt, es

blieb aber auch hier eine Unsicherheit erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen haben und dies eine Auswirkung auf die Wirksamkeitsendpunkte hat. Zusammenfassend kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Punkte zu Verzerrungen führten. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Analog zur Studie CT1101-03 wurden auch in der Studie CT1101-04 Protokollverletzer mit ausgewertet, die aus der Analyse hätten ausgeschlossen werden müssen und das Ergebnis für den Verumarm positiv verzerren. Da es keine Reanalyse durch die FDA für diesen Endpunkt gibt, bleibt, obwohl von einer ähnlichen Tendenz wie beim Endpunkt vollständige Abheilungsrate auszugehen ist, eine Unsicherheit im Hinblick auf die Berichterstattung erhalten. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für partielle Abheilungsrate aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Gesamt**		
	n/N (%)	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:			
PEP005-015			
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	23/32 (71,9)	[56,3; 87,5]	< 0,001[b]
Vehikelgel	4/33 (12,1)	[1,0; 23,3]	
	Studienbericht S.238		
PEP005-016			
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	81/135 (60,0)	[51,2; 68,3]	< 0,001[a]
Vehikelgel	9/134 (6,7)	[3,1; 12,4]	
	Studienbericht S.58		
PEP005-025			
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	96/142 (67,6)	[59,2; 75,2]	< 0,001[a]
Vehikelgel	11/136 (8,1)	[4,1; 14,0]	
	Studienbericht S.57		
Studien an Stamm und Extremitäten:			
PEP005-014			
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	56/126 (44,4)	[35,6; 53,6]	< 0,0001[c]
Vehikelgel	9/129 (7,0)	[3,2; 12,8]	
	Studienbericht S.62		
PEP005-028			
Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	55/100 (55,0)	[44,7; 65,0]	< 0,001[a]
Vehikelgel	7/103 (6,8)	[2,8; 13,5]	
	Studienbericht S.57		
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten):			
CT1101-03			

Studie	**Gesamt**		
	n/N (%)	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	40/60 (69,0)	n.a.	0,0090[c]
Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	26/60 (44,1)	n.a.	
Quelle:	B		
CT1101-04			
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	25/48 (52,1)	n.a.	0,0015
Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	10/49 (20,4)	n.a.	
Quelle:	B		

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall, Konfidenzintervalle wurden mittels der exakten binomialen Verteilung berechnet (Clopper-Pearson)
[a] p-Wert nach dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Analysegebiet. p-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.
[b] p-Wert für den Unterschied vom Cochran-Mantel-Haenszel Test, kontrolliert nach anatomischer Lokalisation.
[c] dieser p-Value wurde mit der Patientenpopulation des Analysis Set des pharmazeutischen Unternehmers berechnet, nicht mit der ITT Population (Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %): N=58, Hyaluronsäure Gel (2,5 %) N=59)

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Ergebnisse zum indirekten Vergleich des Endpunkts partielle Abheilungsrate für Gesicht und Kopfhaut

Für den Vergleich von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hinsichtlich des Endpunkts partielle Abheilungsrate bei Patienten mit einer Behandlung ihrer AK Läsionen im Gesicht und auf der Kopfhaut wurden die Ergebnisse der Einzelstudien mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und die Ergebnisse der Einzelstudien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) metaanalytisch zusammengefasst (Tabelle 4-100 und Tabelle 4-101) und anschließend über die jeweils verwendeten Vehikelgele (Tabelle 4-102) indirekt miteinander verglichen (Tabelle 4-103).

Die Patienten in den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurden bei der Betrachtung des Endpunktes partielle Abheilungsrate nicht hinsichtlich des behandelten

Areals stratifiziert. Der Gruppe der Patienten, die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) zur Behandlung von Gesicht und Kopfhaut erhalten haben, wurden deshalb die Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs aus den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) gegenübergestellt.

Tabelle 4-100: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel; Gesicht und Kopfhaut – partielle Abheilungsrate

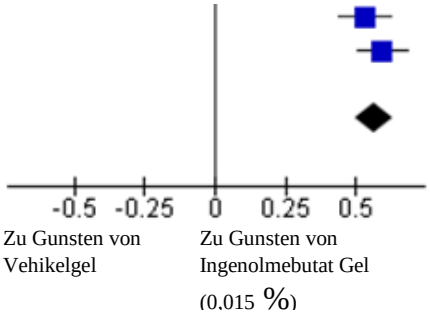
Studie	**Ingenol-mebutat Gel (0,015 %)**	**Vehikel-gel**	**Gewicht-ung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n/N	n /N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
PEP005-015	23/32	4/33	10,2	0,60 [0,41; 0,79]	
PEP005-016	81/135	9/134	43,3	0,53 [0,44; 0,63]	
PEP005-025	96/142	11/136	46,5	0,60 [0,51; 0,68]	
Gesamt	200/309	24/303	100,0	0,57 [0,51; 0,63]	
Heterogenität: Tau^2=0,00; Chi^2=0,90, df=1 (P=0,34); I^2=0 % Test für Gesamteffekt: Z=17,18 (P<0,00001)					
KI: Konfidenzintervall					

Tabelle 4-101: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); Gesicht und Kopfhaut – partielle Abheilungsrate

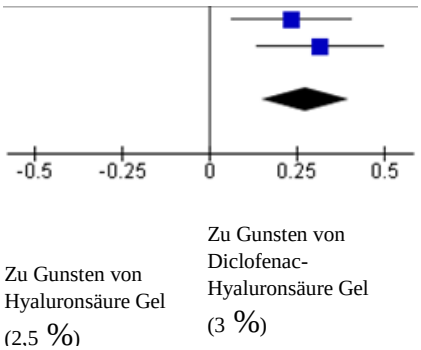
Studie	**Diclofenac-Hyaluron-säure Gel (3 %)**	**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**	**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n/N	n /N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
CT1101-03	40/60	26/60	52,2	0,23 [0,06; 0,41]	
CT1101-04	25/48	10/49	47,8	0,32 [0,14; 0,50]	
Gesamt	65/108	36/109	100,0	0,27 [0,15; 0,40]	
Heterogenität: Tau^2=0,00; Chi^2=0,43, df=1 (P=0,51); I^2=0 % Test für Gesamteffekt: Z=4,28 (P<0,0001)					
KI: Konfidenzintervall					

Tabelle 4-102: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel – partielle Abheilungsrate

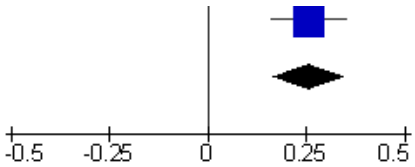
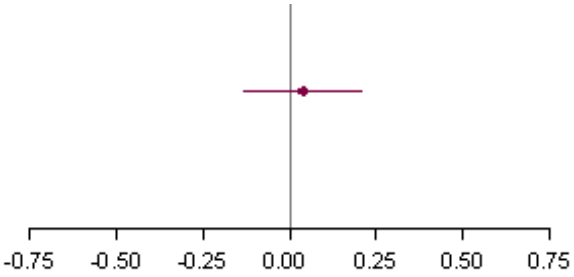
Studie	**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**	**Vehikel-gel**	**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n/N	n /N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	 Zu Gunsten von Vehikelgel Zu Gunsten von Hyaluronsäure Gel (2,5 %)
Gepoolte Werte	36/109	24/303	100,0	0,25 [0,16; 0,34]	
Gesamt	36/109	24/303	100,0	0,25 [0,16; 0,34]	
Heterogenität: Nicht zutreffend Test für Gesamteffekt: Z=5,36 (P<0,00001)					
KI: Konfidenzintervall					

Tabelle 4-103: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate bei AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut

Vergleich	**Risikodifferenz**	**Revers**	**Risikodifferenz 95 %-KI**
	Schätzer [95 %-KI]		 Zu Gunsten von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Zu Gunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %)
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel	0,57 [0,51; 0,63]	Nein	
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	0,25 [0,16; 0,34]	Ja	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	0,27 [0,15; 0,40]	Ja	
Gesamt	0,05 [-0,12; 0,22]		
Zahl der Behandlungen: 4 Indirekter Vergleich: Behandlungen (1,4)			
KI: Konfidenzintervall			

Die Meta-Analyse zeigt, dass Ingenolmebutat Gel (0,05 %) dem wirkstofffreien Vehikelgel hinsichtlich der partiellen Abheilungsrate signifikant überlegen ist (0,57 [95 %-KI: 0,51; 0,63]) (Tabelle 4-100). Auch durch die Anwendung von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) war bei signifikant mehr Patienten eine partielle Abheilung der AK Läsionen zu beobachten (0,27 [95 %-KI: 0,15; 0,40]) als durch die Behandlung mit dem Vehikel Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (Tabelle 4-101).

Der indirekte Vergleich zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionen im Hinblick auf die partielle Abheilungsrate bei der Behandlung (RD = 0,05 [95 %-KI:-0,12; 0,22]) (Tabelle 4-103).

Da die Studien statistisch völlig homogen sind, sind keine Sensitivitätsanalysen notwendig.

Ergebnisse zum indirekten Vergleich des Endpunkts partielle Abheilungsrate für Stamm und Extremitäten

Für den Vergleich von Ingenolmebutat Gel (0,05 %) mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hinsichtlich des Endpunkts partielle Abheilungsraten bei Patienten mit einer Behandlung ihrer AK Läsionen an Stamm und Extremitäten wurden die Ergebnisse der Einzelstudien mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) und die Ergebnisse der Einzelstudien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) metaanalytisch zusammengefasst (Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105) und anschließend über die jeweils verwendeten Vehikelgele indirekt miteinander verglichen (Tabelle 4-107).

Die Patienten in den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurden bei der Betrachtung des Endpunktes partielle Abheilungsrate nicht hinsichtlich des behandelten Areals stratifiziert. Der Gruppe der Patienten, die Ingenolmebutat Gel (0,05 %) zur Behandlung von Stamm und Extremitäten erhalten haben, wurden deshalb die Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs aus den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) gegenübergestellt.

Tabelle 4-104: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel; Stamm und Extremitäten – partielle Abheilungsrate

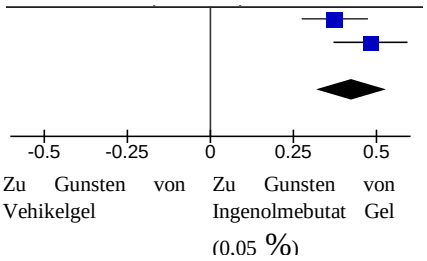
Studie	**Ingenol-mebutat Gel (0,05 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
PEP005-014	56	126	9	129	52,7 %	0,37 [0,28; 0,47]	
PEP005-028	55	100	7	103	47,3 %	0,48 [0,37; 0,59]	
Gesamt	111	226	16	232	100,0 %	0,43 [0,32; 0,53]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 2,08; df = 1 (P = 0,15); I² = 52 % Test für Gesamteffekt: Z = 7,94 (P < 0,00001)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-105: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); Stamm und Extremitäten – partielle Abheilungsrate

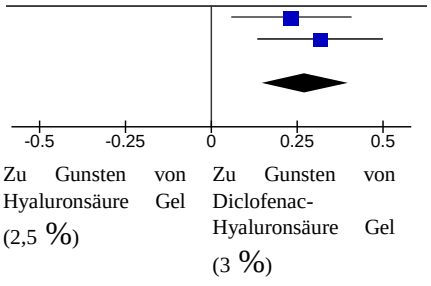
Studie	**Diclofenac-Hyaluron-säure Gel (3 %)**		**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
CT1101-03	40	60	26	60	52,2 %	0,23 [0,06; 0,41]	
CT1101-04	25	48	10	49	47,8 %	0,32 [0,14; 0,50]	
Gesamt	65	108	36	109	100,0 %	0,27 [0,15; 0,40]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 0,43; df = 1 (P = 0,51); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 4,28 (P < 0,0001)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-106: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel – partielle Abheilungsrate

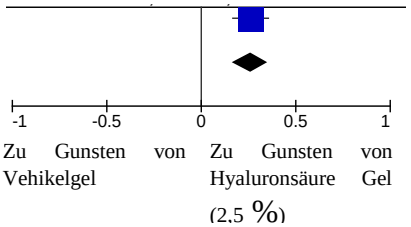
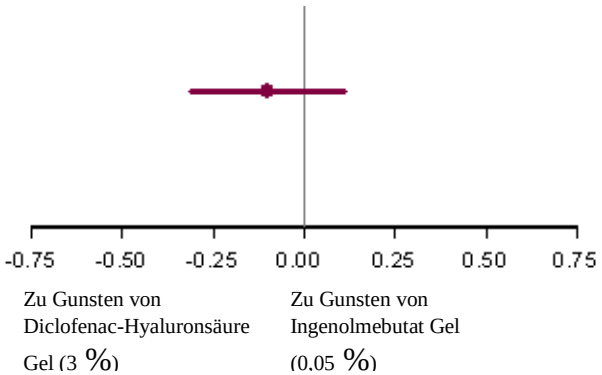
Studie	**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
Gepoolte Werte	36	109	16	232	100,0 %	0,26 [0,17; 0,36]	
Gesamt	36	109	16	232	100,0 %	0,26 [0,17; 0,36]	
Heterogenität: nicht zutreffend Test für Gesamteffekt: Z = 5,44 (P < 0,00001)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-107: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten

Vergleich	**Risikodifferenz**	**Revers**	**Risikodifferenz 95 %-KI**
	Schätzer [95 %-KI]		
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel	0,43 [0,32; 0,59]	Nein	
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	0,26 [0,17; 0,36]	Ja	
Diclofenac vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	0,27 [0,15; 0,40]	Ja	
Gesamt	-0,10[-0,31; 0,11]		
Zahl der Behandlungen: 4 Indirekter Vergleich: Behandlungen (1,4)			
KI: Konfidenzintervall			

Die Meta-Analyse zeigt, dass Ingenolmebutat Gel (0,05 %) dem wirkstofffreien Vehikelgel hinsichtlich der partiellen Abheilungsrate signifikant überlegen ist (0,43 [95 %-KI: 0,32; 0,53]) (Tabelle 4-104). Auch durch die Anwendung von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) war bei signifikant mehr Patienten eine partielle Abheilung der AK Läsionen zu beobachten (0,27 [95 %-KI: 0,15; 0,40]) als durch die Behandlung mit dem Vehikel Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (Tabelle 4-105).

Der indirekte Vergleich zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionen im Hinblick auf die partielle Abheilungsrate bei der Behandlung (-0,10 [95 %-KI: -0,30; 0,11]) (Tabelle 4-107).

Sensitivitätsanalyse:

Die metaanalytisch zusammengefassten Studien mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) zeigen eine Heterogenität von I^2=52 %, wobei beide Studien ein gleichgerichtetes, jeweils statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ingenolmebutat Gel gegenüber Vehikelgel anzeigen. Aus diesem Grund werden die Studien mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) einzeln gegen die metaanalytisch zusammengefassten Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Tabelle 4-108 und Tabelle 4-109) verglichen und ausgewertet. Es konnte keine Veränderung des Ergebnisses festgestellt werden.

Tabelle 4-108: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate bei AK

Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-014 vs. Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %))

Vergleich	**Intervention**		**Kontrolle**		**Gewichtung**	**Risikodifferenz**	**Revers**
	n	**N**	**n**	**N**	**(%)**	**Schätzer [95 %-KI]**	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel	56	126	9	129	100,0 %	0,37 [0,28; 0,47]	Nein
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	36	109	9	129	100,0 %	0,26 [0,16; 0,36]	Ja
Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	65	108	36	109	100,0 %	0,27 [0,15; 0,40]	Ja
Gesamt						-0,16 [-0,35; 0,03]	
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-109: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-028 vs. Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %))

Vergleich	**Intervention**		**Kontrolle**		**Gewichtung**	**Risikodifferenz**	**Revers**
	n	**N**	**n**	**N**	**(%)**	**Schätzer [95 %-KI]**	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel	55	100	7	103	100,0 %	0,48 [0,37; 0,59]	Nein
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	36	109	7	103	100,0 %	0,26 [0,16; 0,36]	Ja
Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	65	108	36	109	100,0 %	0,27 [0,15; 0,40]	Ja
Gesamt						-0,05 [-0,24; 0,14]	
KI: Konfidenzintervall							

Ergebnisse zum indirekten Vergleich des Endpunkts partielle Abheilungsrate, alle Läsionen und Lokalisationen

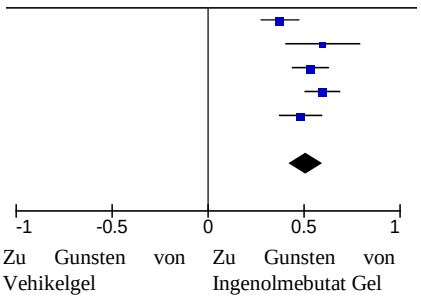
Da die obigen Vergleiche unterschiedliche Körperstellen für die Ingenolmebutat Gel- und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)-Studien betrachten, wurde ergänzend im Sinne einer höheren Vergleichbarkeit der einbezogenen Körperregionen der Vergleich Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (alle Läsionen und Lokalisationen) mit Ingenolmebutat Gel (alle Läsionen und Lokalisationen) durchgeführt. Für den Vergleich von Ingenolmebutat Gel mit

Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hinsichtlich des Endpunkts partielle Abheilungsraten über alle Läsionen und Lokalisationen hinweg wurden die Ergebnisse aller Einzelstudien mit Ingenolmebutat Gel sowie alle Einzelstudien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) metaanalytisch zusammengefasst (Tabelle 4-110 und Tabelle 4-111) und anschließend über die jeweils verwendeten Vehikelgele indirekt miteinander verglichen (Tabelle 4-113).

Diese metaanalytische Zusammenfassung der Studien mit Ingenolmebutat Gel berücksichtigt nicht, dass für die Behandlung von Gesicht und Kopfhaut eine andere Dosierung (Ingenolmebutat Gel 0,015 %) als für die an Stamm und Extremitäten (Ingenolmebutat Gel 0,05 %) anzuwenden ist. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten.

Tabelle 4-110: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – partielle Abheilungsrate

Studie	**Ingenol-mebutat Gel**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
PEP005-014	56	126	9	129	22,0 %	0,37 [0,28; 0,47]	
PEP005-015	23	32	4	33	12,0 %	0,60 [0,41; 0,79]	
PEP005-016	81	135	9	134	22,6 %	0,53 [0,44; 0,63]	
PEP005-025	96	142	11	136	23,0 %	0,60 [0,51; 0,68]	
PEP005-028	55	100	7	103	20,5 %	0,48 [0,37; 0,59]	
Gesamt	311	535	40	535	100,0 %	0,51 [0,43; 0,59]	
Heterogenität: Tau² = 0,01; Chi² = 12,20; df = 4 (P = 0,02); I² = 67 % Test für Gesamteffekt: Z = 11,79 (P < 0,00001)							



KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-111: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); alle Läsionen und Lokalisationen – partielle Abheilungsrate

Studie	**Diclofenac-Hyaluron-säure Gel (3 %)**		**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
CT1101-03	40	60	26	60	52,2 %	0,23 [0,06; 0,41]	
CT1101-04	25	48	10	49	47,8 %	0,32 [0,14; 0,50]	
Gesamt	65	108	36	109	100,0 %	0,27 [0,15; 0,40]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 0,43; df = 1 (P = 0,51); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 4,28 (P < 0,0001)							
KI: Konfidenzintervall							

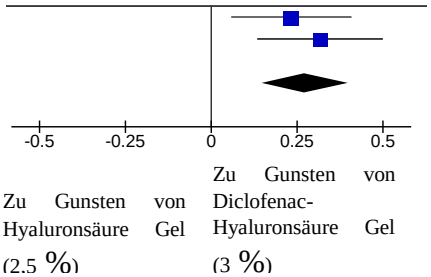


Tabelle 4-112: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – partielle Abheilungsrate

Studie	**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
Gepoolte Werte	36	109	40	535	100,0 %	0,26 [0,16; 0,35]	
Gesamt	36	109	40	535	100,0 %	0,26 [0,16; 0,35]	
Heterogenität: nicht zutreffend Test für Gesamteffekt: Z = 5,50 (P < 0,00001)							
KI: Konfidenzintervall							

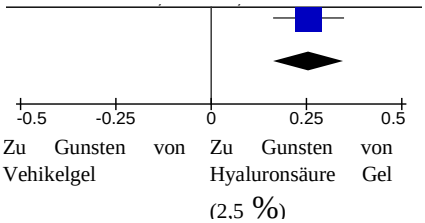
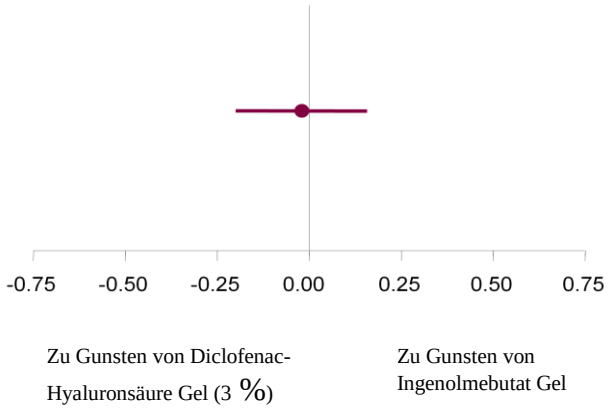


Tabelle 4-113: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate für alle Läsionen und Lokalisationen

Vergleich	**Risikodifferenz**	**Revers**	**Risikodifferenz 95 %-KI**
	Schätzer [95 %-KI]		
Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel	0,51 [0,43; 0,59]	Nein	
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	0,26 [0,16; 0,35]	Ja	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	0,27 [0,15; 0,40]	Ja	
Gesamt	-0,02 [-0,20; 0,16]		
Zahl der Behandlungen: 4 Indirekter Vergleich: Behandlungen (1,4)			
KI: Konfidenzintervall			

Die Meta-Analyse zeigt, dass Ingenolmebutat Gel dem wirkstofffreien Vehikelgel hinsichtlich der partiellen Abheilungsrate signifikant überlegen ist (0,51 [95 %-KI: 0,43; 0,59]) (Tabelle 4-110). Auch durch die Anwendung von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) war bei signifikant mehr Patienten eine partielle Abheilung der AK Läsionen zu beobachten (0,27 [95 %-KI: 0,15; 0,40]) als durch die Behandlung mit dem Vehikel Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (Tabelle 4-111).

Der indirekte Vergleich zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionen im Hinblick auf die partielle Abheilungsrate bei der Behandlung (-0,02 [95 %-KI: -0,20; 0,16]) (Tabelle 4-113).

Sensitivitätsanalyse:

Die metaanalytisch zusammengefassten Studien mit Ingenolmebutat Gel zeigen eine Heterogenität von I^2=67 %. Da die Studien PEP005-015, PEP005-016, PEP005-025 und PEP005-028 homogen sind (I^2=0 %), werden diese in einer separaten Analyse gemeinsam betrachtet (Tabelle 4-114) und anschließend mit den gepoolten Daten von Diclofenac-Hyaluronsäure (3 %) verglichen (Tabelle 4-115). Dieses Ergebnis wird mit dem Ergebnis für die einzelne Studie PEP005-014 mit den gepoolten Daten von Diclofenac-Hyaluronsäure (3 %) verglichen (Tabelle 4-116).

Die Analyse ohne die Studie PEP005-014 zeigt einen nicht signifikanten Vorteil von Ingenolmebutat Gel (0,03 [95 %-KI: -0,14; 0,20]) während man für die Studie PEP005-014

eher einen Vorteil bei Diclofenac-Hyaluronsäure (3 %) sieht, der allerdings nicht signifikant ist (-0,16 [95 %-KI: -0,35; 0,03]). Insgesamt zeigt sich für den indirekten Vergleich des Endpunktes partielle Abheilungsrate (alle Läsionen und Lokalisationen) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel und Diclofenac- Hyaluronsäure (3 %) Gel.

Tabelle 4-114: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – partielle Abheilungsrate für Studien PEP005-015/016/025/028

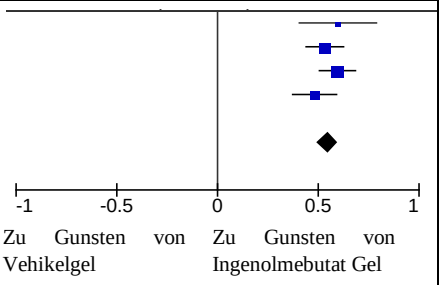
Studie	**Ingenol-mebutat Gel**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Risikodifferenz**	**Risikodifferenz zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
PEP005-015	23	32	4	33	12,0 %	0,60 [0,41; 0,79]	
PEP005-016	81	135	9	134	22,6 %	0,53 [0,44; 0,63]	
PEP005-025	96	142	11	136	23,0 %	0,60 [0,51; 0,68]	
PEP005-028	55	100	7	103	20,5 %	0,48 [0,37; 0,59]	
Gesamt	255	409	31	406	100,0 %	0,55 [0,49; 0,60]	
Heterogenität: Tau² = 0,01; Chi² = 2,83; df = 3 (P = 0,42); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 20,14 (P < 0,00001)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-115: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate für alle Läsionen und Lokalisationen (Studie PEP005-015/016/025/028 vs. Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %))

Vergleich	**Intervention**		**Kontrolle**		**Gewichtung**	**Risikodifferenz**	**Revers**
	n	**N**	**n**	**N**	**(%)**	**Schätzer [95 %-KI]**	
Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel	255	409	31	406	100,0 %	0,55 [0,49; 0,60]	Nein
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	36	109	31	406	100,0 %	0,25 [0,16; 0,35]	Ja
Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	65	108	36	109	100,0 %	0,27 [0,15; 0,40]	Ja
Gesamt						0,03 [-0,14; 0,2]	
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-116: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt partielle Abheilungsrate für alle Läsionen und Lokalisationen (Studie PEP005-014 vs. Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %))

Vergleich	**Intervention**		**Kontrolle**		**Gewichtung**	**Risikodifferenz**	**Revers**
	n	**N**	**n**	**N**	**(%)**	**Schätzer [95 %-KI]**	
Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel	56	126	9	129	100,0 %	0,37 [0,28; 0,47]	Nein
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	36	109	9	129	100,0 %	0,26 [0,16; 0,36]	Ja
Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	65	108	36	109	100,0 %	0,27 [0,15; 0,40]	Ja
Gesamt						-0,16 [-0,35; 0,03]	
KI: Konfidenzintervall							

Insgesamt zeigen die durchgeführten indirekten Vergleiche bezüglich des Endpunktes partielle Abheilungsrate keinen signifikanten Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure (3 %) Gel.

4.3.2.1.3.1.5 Prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK Läsionen – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Referenzen Studien**	**Ingenolmebutat Gel**	**Vehikelgel**	**Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)**	**Hyaluronsäure Gel (2,5 %)**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:					
	PEP005-015	●	●		
	PEP005-016	●	●		
	PEP005-025	●	●		
Studien an Stamm und Extremitäten:					
	PEP005-014	●	●		
	PEP005-028	●	●		
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten):					
	CT1101-03			●	●
	CT1101-04			●	●
	CT1101-07			●	●

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Operationalisierung des Endpunkts prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK Läsionen

Studie	**Operationalisierung**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und Tag 57 vorgenommen. In Studie PEP005-015 fand die Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen zusätzlich an Tag 15 und 29 statt. Hierbei wurde die Untersuchung durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Vorgabe war, dass derselbe Dermatologe alle Untersuchungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei demselben Patienten und bei möglichst allen Patienten eines Studienzentrums vornehmen sollte. Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde am Tag der Erstbehandlung vor der Behandlung durchgeführt, um die Anzahl der bei der Screening Visite festgestellten nicht-HK/HT AK Läsionen in dem markierten Behandlungsbereich zu bestätigen. An Tag 57 wurde erneut eine klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen in dem Behandlungsbereich vorgenommen, um die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen mit Baseline zu vergleichen (weiterhin vorhanden oder verschwunden) und um das Vorhandensein neu auftauchender AK Läsionen zu untersuchen. Die prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde definiert als prozentuale Veränderung der Anzahl an nicht-HK/HT AK Läsionen an Tag 57 im Vergleich zur Baseline.
Studienbericht jeweils S.	27, 28, 35
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-014/ PEP005-028	Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und Tag 57 vorgenommen. Hierbei wurde die Untersuchung durch einen Facharzt für Dermatologie (oder äquivalent) vorgenommen. Vorgabe war, dass derselbe Dermatologe alle Untersuchungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei demselben Patienten und bei möglichst allen Patienten eines Studienzentrums vornehmen sollte. Die klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde am Tag der Erstbehandlung vor der Behandlung durchgeführt, um die Anzahl der bei der Screening Visite festgestellten nicht-HK/HT AK Läsionen in dem markierten Behandlungsbereich zu bestätigen. An Tag 57 wurde erneut eine klinische Evaluation der nicht-HK/HT AK Läsionen in dem Behandlungsbereich vorgenommen, um die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen mit Baseline zu vergleichen (weiterhin vorhanden oder verschwunden) und um das Vorhandensein neu auftauchender AK Läsionen zu untersuchen. Die prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde definiert als prozentuale Veränderung der Anzahl an nicht-HK/HT AK Läsionen an Tag 57 im Vergleich zur Baseline.
Studienbericht jeweils S.	27- 30, 35

Studie	Operationalisierung
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten)	
CT1101-03; CT1101-04; CT1101-07	Die erste klinische Evaluation der AK Läsionen wurde 6 Tage vor Behandlungsbeginn durchgeführt. Die therapeutische Wirksamkeit wurde mit Hilfe von zwei Variablen evaluiert (TLNS, CLNS). Die prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK Läsionen wurde errechnet aus der Differenz der mittleren CLNS an Baseline und 30 Tage nach Studienende.
Quelle: FDA Medical Report S. 11, 13	
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; TLNS: Anzahl der Zielläsionen; CLNS: Anzahl Zielläsionen + Anzahl neu aufgetretener Läsionen; FDA: Food and Drug Administration	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK Läsionen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	nein	ja	nein	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten)						
CT1101-03	hoch	ja	ja	nein	ja	hoch
CT1101-04	hoch	ja	unklar	nein	nein	hoch
CT1101-07	hoch	ja	unklar	unklar	nein	hoch
ITT: Intention to treat						

Die zusammenfassende Bewertung für die Studien PEP005-015, PEP005-016, PEP005-025, PEP005-014 und PEP005-028 findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und wird hier nicht noch einmal gesondert aufgeführt.

Für die Studien CT1101-03, CT1101-04 und CT1101-07 wurde das Verzerrungspotential für den Endpunkt prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK Läsionen jeweils als hoch eingestuft.

In der Studie CT1101-03 wurden für den Endpunkt prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK Läsionen analog zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate Protokollverletzer mit ausgewertet, die aus der Analyse hätten ausgeschlossen werden müssen. Für diesen Endpunkt gibt es keine Reanalyse durch die FDA, es ist aber von einer ähnlichen Tendenz wie bei der vollständigen Abheilungsrate auszugehen. Es gab Dateninkonsistenzen bei der Anzahl der Behandlungsareale. Auch gab es in der Studie bei einigen Zentren Inkonsistenzen in der Bewertung der Studien- bzw. Medikationsabbrecher. Dies war zwar transparent dargestellt, es blieb aber auch hier eine Unsicherheit erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen haben und dies eine Auswirkung auf die Wirksamkeitsendpunkte hat. Zusammenfassend kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Punkte zu Verzerrungen führten. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Analog zur Studie CT1101-03 wurden auch in der Studie CT1101-04 Protokollverletzer mit ausgewertet, die aus der Analyse hätten ausgeschlossen werden müssen und das Ergebnis für den Verumarm positiv verzerren. Da es keine Reanalyse durch die FDA für diesen Endpunkt gibt, bleibt, obwohl von einer ähnlichen Tendenz wie beim Endpunkt vollständige Abheilungsrate auszugehen ist, eine Unsicherheit im Hinblick auf die Berichterstattung erhalten. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

In der Studie CT1101-07 wurden für den Endpunkt prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK Läsionen analog zum Endpunkt vollständige Abheilungsrate nicht alle randomisierten Patienten mit ausgewertet. Für diesen Endpunkt gibt es keine Reanalyse durch die FDA, es ist aber von einer ähnlichen Tendenz wie beim Endpunkt vollständige Abheilungsrate auszugehen. Es gibt zur prozentualen Änderung der Anzahl an AK Läsionen zwar keinen Kommentar im Medical Report der FDA Unterlagen, was eine hohe Verzerrung unwahrscheinlich erscheinen lässt. Eine Verzerrung lässt sich dennoch nicht ganz ausschließen. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Gesicht und Kopfhaut)

Studie	**Gesamt**		**Gesicht**		**Kopfhaut**	
	Mittlere Anzahl nicht-HK/HT AK bei Baseline	**Mittlere Anzahl nicht-HK/HT AK an Tag 57**	**Mittlere Anzahl nicht-HK/HT AK bei Baseline**	**Mittlere Anzahl nicht-HK/HT AK an Tag 57**	**Mittlere Anzahl nicht-HK/HT AK bei Baseline**	**Mittlere Anzahl nicht-HK/HT AK an Tag 57**
PEP005-015*						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	5,5	1,3	5,7	1,2	5,1	1,6
Vehikelgel	5,5	4,4	5,3	4,3	6,1	4,6
Studienbericht S.	241-243					
PEP005-016						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 135)	5,8	1,6	5,7	1,3	6,0	2,7
Vehikelgel (N = 134)	5,4	4,5	5,4	6,4	5,4	4,0
Studienbericht S.	191-193					
PEP005-025						
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 142)	6,0	1,7	5,9	1,4	6,3	2,9
Vehikelgel (N = 136)	5,9	5,2	5,9	5,1	6,1	5,6
Studienbericht S.	187-189					

nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen
* keine Daten der ITT-Population vorhanden, Daten der per protocol Population dargestellt.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Stamm und Extremitäten)

Studie	**Gesamt**		**Handrücken**	
	Mittlere Anzahl nicht-HK/HT AK bei Baseline	**Mittlere Anzahl nicht-HK/HT AK an Tag 57**	**Mittlere Anzahl nicht-HK/HT AK bei Baseline**	**Mittlere Anzahl nicht-HK/HT AK an Tag 57**
PEP005-014				
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 126)	5,6	2,3[a]	6,3[a]	3,4[a]
Vehikelgel (N = 129)	5,5	4,5[a]	5,8[a]	5,3[a]
Studienbericht S.	121			
PEP005-028				
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 100)	5,3	1,7[a]	5,5[a]	2,8[a]
Vehikelgel (N = 103)	5,7	5,0[a]	6,1[a]	5,7[a]
Studienbericht S.	58, 179-183			

nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen
[a] berechnet anhand der Patientenlistings aus Appendix 16.2.6.2

Tabelle 4-122: Ergebnisse für prozentuale Veränderung in der Anzahl der AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien für Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten)

Studie	**Gesamt**		**Stirn**		**Gesicht**		**Kopfhaut**		**Handrücken**	
	Mittlere Anzahl AK bei Baseline	**Mittlere Anzahl AK an Tag 57**	**Anzahl AK bei Baseline**	**Mittlere Anzahl AK an Tag 57**	**Anzahl AK bei Baseline**	**Mittlere Anzahl AK an Tag 57**	**Anzahl AK bei Baseline**	**Mittlere Anzahl AK an Tag 57**	**Anzahl AK bei Baseline**	**Mittlere Anzahl AK an Tag 57**
CT1101-03										
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 58)	6,7*	1,6*	5,4	0,8	3,5	0,9	7,3	1,5	4,9	1,4
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (N = 59)	7,1*	3,2*	6,1	2,8	4,8	1,4	6,7	2,1	4,8	3,4
A S, 17, 18										
CT1101-04										
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 48)	7,0	3,2	5,6	3,2	3,6	1,1	5,6	2,3	7,0	4,0
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (N = 49)	7,4	5,7	6,0	4,8	2,8	2,4	8,4	3,4	7,9	7,1
A S. 25, 28										

Studie	**Gesamt**		**Stirn**		**Gesicht**		**Kopfhaut**		**Handrücken**	
	Mittlere Anzahl AK bei Baseline	**Mittlere Anzahl AK an Tag 57**	**Anzahl AK bei Baseline**	**Mittlere Anzahl AK an Tag 57**	**Anzahl AK bei Baseline**	**Mittlere Anzahl AK an Tag 57**	**Anzahl AK bei Baseline**	**Mittlere Anzahl AK an Tag 57**	**Anzahl AK bei Baseline**	**Mittlere Anzahl AK an Tag 57**
CT1101-07										
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 53)	9,2	2,6	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (N = 55)	8,0	3,5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
A S. 37										

AK: Aktinische Keratosen; n.a.: Nicht angegeben
*In die Gesamtberechnung ist die Lokalisation Arm mit eingeflossen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

In den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) konnten in der Literatur keine Angaben zum Streumaß der Ereignisse identifiziert werden. Ohne Information zur Varianz der Ergebnisse ist der indirekte Vergleich nicht durchführbar. Das Zusammenfassen einzelner Studien zu einer fiktiven Gesamtgruppe würde die Randomisierung zerstören und Artefakte produzieren.

Aus diesem Grund musste auf die metaanalytische Auswertung dieses Endpunkts für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) und einen indirekten Vergleich verzichtet werden. Detaillierte Ergebnisse zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ingenolmebutat Gel hinsichtlich der prozentualen Abheilung im Vergleich zur Behandlung mit Vehikelgel allein sind in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

4.3.2.1.3.1.6 Patientenzufriedenheit-TSQM – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Ingenolmebutat Gel	Vehikelgel	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Hyaluronsäure Gel (2,5 %)
Studien an Gesicht und Kopfhaut:					
	PEP005-015	●	●		
	PEP005-016	●	●		
	PEP005-025	●	●		
Studien an Stamm und Extremitäten:					
	PEP005-014	●	●		
	PEP005-028	●	●		

Es konnten anhand der in Abschnitt 4.3.2.1.1 beschriebenen Rechercheschritten zur Informationsbeschaffung keine Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden (Abschnitt 4.3.2.1.1.4), die Daten zu diesem Endpunkt abbilden.

Detaillierte Ergebnisse zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ingenolmebutat Gel hinsichtlich der Patientenzufriedenheit-TSQM im Vergleich zur Behandlung mit Vehikelgel allein sind in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

4.3.2.1.3.1.7 Lebensqualität-Skindex-16 Dermatological Survey – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-124: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Ingenolmebutat Gel	Vehikelgel	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Vehikelgel Hyaluronsäure Gel (2,5 %)
Studien an Gesicht und Kopfhaut:					
	PEP005-015	●	●		
	PEP005-016	●	●		
	PEP005-025	●	●		
Studien an Stamm und Extremitäten:					
	PEP005-014	●	●		
	PEP005-028	●	●		

Es konnten anhand der in Abschnitt 4.3.2.1.1 beschriebenen Rechercheschritten zur Informationsbeschaffung keine Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden (Abschnitt 4.3.2.1.1.4), die Daten zu diesem Endpunkt abbilden.

Detaillierte Ergebnisse zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ingenolmebutat Gel hinsichtlich der Lebensqualität-Skindex-16 im Vergleich zur Behandlung mit Vehikelgel allein sind in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

4.3.2.1.3.1.8 UEs – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-125: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Ingenolmebutat Gel	Vehikelgel	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Hyaluronsäure Gel (2,5 %)
Studien an Gesicht und Kopfhaut:					
	PEP005-015	●	●		
	PEP005-016	●	●		
	PEP005-025	●	●		
Studien an Stamm und Extremitäten:					
	PEP005-014	●	●		
	PEP005-028	●	●		
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten):					
	CT1101-03			●	●
	CT1101-04			●	●
	CT1101-07			●	●

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-126: Operationalisierung des Endpunkts UEs

Studie	Operationalisierung
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025	UEs wurden operationalisiert als: - Gesamtrate der UEs, definiert als der Anteil der Patienten, die ein UE hatten - Rate der therapiebedingten UEs, definiert als Anteil der Patienten, die ein UE hatten, dass vom Prüfarzt als therapiebedingt kategorisiert wurde - Rate der SUEs, definiert als der Anteil der Patienten, die ein SUE hatten - Rate der Therapieabbrüche aufgrund UEs In Übereinstimmung mit der ICH E2A Leitlinie (*Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*) war ein UE als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten unter Studienmedikation unabhängig von einem Kausalzusammenhang zur Behandlung definiert. Ein UE konnte daher jegliches nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormen Laborwerts), Symptom oder jegliche mit der Studienmedikation zeitlich assoziierte Krankheit sein, unabhängig davon, ob es einen Zusammenhang mit der Prüfmedikation gab. Bereits vor dem Einschluss aufgetretene Ereignisse und bestehende Zustände, die sich während des Behandlungszeitraums verschlechterten, mussten als UE angezeigt werden. Alle UEs, die während der Studie von Tag 1 nach Behandlung bis Tag 57 auftraten, mussten im CRF einzeln aufgeführt werden, inklusive solcher Details wie Art des Ereignisse, Schwerwiegen, Schweregrad, anatomische Lokalisation, Häufigkeit, Startdatum, Dauer,

Studie	Operationalisierung
	ergriffene Maßnahme, Ausgang und Zusammenhang zur Studienmedikation. Jegliche Hautläsionen und/oder Ereignisse, die beim Screening oder vor der Behandlung an Tag 1 identifiziert wurden, mussten als Krankengeschichte im CRF dokumentiert und nicht als UE berichtet werden. Lokale Hautreaktionen werden gesondert aufgeführt. Abnorme Proliferation innerhalb der Behandlungsfläche musste evaluiert und als UE oder SUE gemeldet werden. SUEs wurden als jegliche nachteilige medizinische Ereignisse definiert, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: mit dem Tod endeten, lebensbedrohlich waren, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machten, zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung oder einer angeborenen Anomalie Missbildung oder zu einem Geburtsfehler führten oder jegliches andere medizinisch signifikante Ereignis. UEs und SUEs wurden an den Visiten an Tag 1, 4, 8, 15, 29 und 57 und außerhalb der Visiten gemeldet und bewertet. SUEs wurden zusätzlich beim Screening untersucht. Zusätzlich wurden alle klinisch signifikanten therapiebedingten UEs, die an Tag 57 immer noch vorhanden waren, alle 7 bis 28 Tage beobachtet bis das UE abgeklungen oder als klinisch stabil einzuschätzen war.
	Studienbericht S. 33-35
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-014/ PEP005-028	UEs wurden operationalisiert als: - Gesamtrate der UEs, definiert als der Anteil der Patienten, die ein UE hatten - Rate der therapiebedingten UEs, definiert als Anteil der Patienten, die ein UE hatten, dass vom Prüfarzt als therapiebedingt kategorisiert wurde - Rate der SUEs, definiert als der Anteil der Patienten, die ein SUE hatten - Rate der Therapieabbrüche aufgrund UEs In Übereinstimmung mit der ICH E2A Leitlinie (*Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*) war ein UE als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten unter Studienmedikation unabhängig von einem Kausalzusammenhang zur Behandlung definiert. Ein UE konnte daher jegliches nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormen Laborwerts), Symptom oder jegliche mit der Studienmedikation zeitlich assoziierte Krankheit sein, unabhängig davon, ob es einen Zusammenhang mit der Prüfmedikation gab. Bereits vor dem Einschluss aufgetretene Ereignisse und bestehende Zustände, die sich während des Behandlungszeitraums verschlechterten, mussten als UE angezeigt werden. Alle UEs, die während der Studie von Tag 1 nach Behandlung bis Tag 57 auftraten, mussten im CRF einzeln aufgeführt werden, inklusive solcher Details wie Art des Ereignisse, Schwerwiegen, Schweregrad, anatomische Lokalisation, Häufigkeit, Startdatum, Dauer, ergriffene Maßnahme, Ausgang und Zusammenhang zur Studienmedikation. Jegliche Hautläsionen und/oder Ereignisse, die beim Screening oder vor der Behandlung an Tag 1 identifiziert wurden, mussten als Krankengeschichte im CRF dokumentiert und nicht als UE berichtet werden. Lokale Hautreaktionen werden gesondert aufgeführt. Abnorme Proliferation innerhalb der Behandlungsfläche musste evaluiert und als UE oder SUE gemeldet werden. SUEs wurden als jegliche nachteilige medizinische Ereignisse definiert, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: mit dem Tod endeten, lebensbedrohlich waren, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machten, zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung oder einer angeborenen Anomalie Missbildung oder zu einem Geburtsfehler führten oder jegliches andere medizinisch signifikante Ereignis. UEs und SUEs wurden an den Visiten an Tag 1, 4, 8, 15, 29 und 57 und außerhalb der Visiten gemeldet und bewertet. SUEs wurden zusätzlich beim Screening untersucht.

Studie	**Operationalisierung**
	Zusätzlich wurden alle klinisch signifikanten therapiebedingten UEs, die an Tag 57 immer noch vorhanden waren, alle 7 bis 28 Tage beobachtet bis das UE abgeklungen oder als klinisch stabil einzuschätzen war.
	Studienbericht S. 33-35
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten):	
CT1101-03	Die Patienten erhielten ein Tagebuch, in dem sie alle Applikationen der Studienmedikation, begleitende Medikamente und unerwünschte Ereignisse eintragen sollten. Zusätzlich notierte und bewertete der behandelnde Arzt die Unerwünschten Ereignisse nach Dauer, Intensität und Ursache.
	(Wolf, JR. 2001)
CT1101-04	n.a.
CT1101-07	n.a.
N.a.: Nicht angegeben; CRF: Datenerfassungsbogen (*case report form*); UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UEs in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-015	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-016	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-025	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-014	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
PEP005-028	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Studien an Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten:						
CT1101-03	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
CT1101-04	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
CT1101-07	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UEs für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die zusammenfassende Bewertung für die Studien PEP005-015, PEP005-016, PEP005-025, PEP005-014 und PEP005-028 findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 und wird hier nicht noch einmal gesondert aufgeführt.

Der Endpunkt UEs wurde in allen drei Studien CT1101-03, CT1101-04 und CT1101-07 verblindet erhoben. Die Darstellung erfolgte rein deskriptiv und erfüllte das ITT-Prinzip, da die ausgewertete Population für Sicherheitsparameter weniger als 5 % von der ITT Population abweicht.

Die Berichterstattung der UEs erfolgte ergebnisabhängig, was für diesen Endpunkt eine übliche Vorgehensweise ist und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

In den Studien CT1101-03 und CT1101-07 gab es bei einigen Zentren Inkonsistenzen in der Bewertung der Studien- bzw. Medikationsabbrecher aufgrund von UEs. Trotz transparenter Darstellung blieb eine Unsicherheit für den Parameter Studienabbrecher erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen

haben. Der Parameter Medikationsabbrecher ist davon nicht betroffen, da hier alle Patienten eingehen, die die Studie und/oder die Medikation abbrachen.

In der Studie CT1101-04 gibt es in der Tabelle zu UEs Inkonsistenzen zu Patientenzahlen. Innerhalb des Berichts sind verschiedene Angaben zu schweren UEs zu finden, eine Reanalyse der Patientenlisten durch die FDA ergab wiederum andere Zahlen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UEs ist aufgrund dieser Unsicherheiten als hoch einzustufen.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für UEs aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Patienten mit UEs [n (%)]**	**Patienten mit SUEs [n (%)]**	**Patienten mit UEs, die zum Therapieabbruch führten [n (%)]**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:			
PEP005-015			
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 32)	22 (68,8)	1 (3,1)	0
Vehikelgel (N = 33)	6 (18,2)	0	0
Studienbericht S. 71			
PEP005-016			
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 132)	62 (47,0)	2 (1,5)	1 (0,8)
Vehikelgel (N = 135)	31 (23,0)	2 (1,5)	0
Studienbericht S. 67			
PEP005-025			
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 142)	40 (28,2)	1 (0,7)	2 (1,4)
Vehikelgel (N = 136)	29 (21,3)	0	0
Studienbericht S. 66			

Studie	**Patienten mit UEs [n (%)]**	**Patienten mit SUEs [n (%)]**	**Patienten mit UEs, die zum Therapieabbruch führten [n (%)]**
Studien an Stamm und Extremitäten:			
PEP005-014			
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 125)	40 (32,0)	1 (0,8)	1 (0,8)
Vehikelgel (N = 129)	37 (28,7)	3 (2,3)	0
Studienbericht S. 71			
PEP005-028			
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 100)	35 (35,0)	2 (2,0)	0
Vehikelgel (N = 103)	26 (25,2)	2 (1,9)	0
Studienbericht S. 68			
Studien an Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten:			
CT1101-03			
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 58)	52 (89,7)	2 (3,4)	13 (22,4)
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (N = 59)	48 (81,4)	2 (3,4)	4 (6,8)
Quelle: A S. 19-20			
CT1101-04			
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 48)	38 (79,2)	0	4 (8,3)
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (N = 49)	45 (91,8)	1 (2)	1 (2,0)
Quelle: A S. 30-31			
CT1101-07			
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 56)	52 (92,9)	5 (8,9)	21 (37,5)
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (N = 55)	45 (81,8)	2 (3,6)	4 (7,3)
Quelle: A S. 36			
UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

Die Ergebnisse der Studien zu Ingenolmebutat Gel wurden in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 behandelt und werden hier nicht noch einmal dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit UEs in den Studien CT1101-03 und CT1101-07 war in der Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Gruppe höher als in der Hyaluronsäure Gel (2,5 %) Gruppe. In der Studie CT1101-04 waren in der Hyaluronsäure Gel (2,5 %) Gruppe prozentual mehr Patienten von UEs betroffen als in der Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Gruppe.
Der Anteil der Patienten mit UEs liegt für die Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %) Studien deutlich höher als für die Studien zu Ingenolmebutat Gel. Dies trifft auch auf die Vehikelgruppen zu.
Der Anteil der Patienten mit SUEs und behandlungsbedingten SUEs war in allen Studien gering und wurden in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig gemeldet.
Auffällig ist, dass der Anteil der Patienten mit UEs, die zum Therapieabbruch führten, in der Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) in den Studien CT1101-03 und CT1101-04 höher und in der Studie CT1101-07 deutlich höher als in der Hyaluronsäure Gel (2,5 %) Gruppe lag. Die relative Differenz zwischen der Verum- und der Vehikelgruppe ist für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) größer als für Ingenolmebutat Gel.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Ergebnisse zum indirekten Vergleich des Endpunkts Gesamtrate der UEs

Der Endpunkt UEs ist durch die unterschiedliche Darstellung zwischen den Studien zu Ingenolmebutat Gel, in denen UEs und LSRs getrennt aufgeführt und anders dargestellt werden, und den Studien zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), in denen beides zusammengefasst dargestellt wird, nicht vergleichbar. Daher kann hier kein indirekter Vergleich gerechnet werden.

Ergebnisse zum indirekten Vergleich des Endpunkts Gesamtrate der SUEs für Gesicht und Kopfhaut

Für den Vergleich von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hinsichtlich des Endpunkts Rate der SUEs bei Patienten mit einer Behandlung ihrer AK Läsionen im Gesicht und auf der Kopfhaut wurden die Ergebnisse aus den Einzelstudien mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und die Ergebnisse aus den Einzelstudien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) metaanalytisch zusammengefasst (Tabelle 4-129 und Tabelle 4-130) und anschließend über die jeweils verwendeten Vehikelgele (Tabelle 4-131) indirekt miteinander verglichen (Tabelle 4-132).

Die Patienten in den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurden bei der Betrachtung des Endpunktes Rate der schwerwiegenden UEs nicht hinsichtlich des behandelten Areals stratifiziert. Der Gruppe der Patienten, die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) zur Behandlung von Gesicht und Kopfhaut erhalten haben, wurden deshalb die Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs aus den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) gegenübergestellt.

Tabelle 4-129: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel; Gesicht und Kopfhaut – Gesamtrate der SUEs

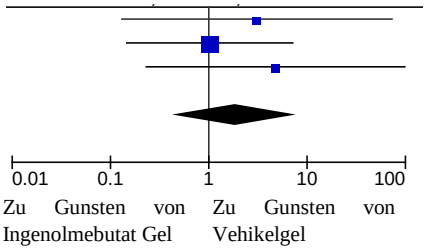
Studie	**Ingenol-mebutat Gel (0,015 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
PEP005-015	1	32	0	33	21,1 %	3,09 [0,13; 73,19]	
PEP005-016	2	132	2	135	55,8 %	1,02 [0,15; 7,15]	
PEP005-025	2	142	0	136	23,1 %	4,79 [0,23; 98,88]	
Gesamt	5	306	2	304	100,0 %	1,84 [0,43; 7,89]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 0,85; df = 2 (P = 0,65); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 0,82 (P = 0,41)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-130: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); Gesicht und Kopfhaut – Gesamtrate der SUEs

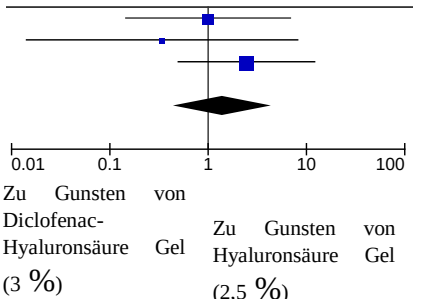
Studie	**Diclofenac-Hyaluron-säure Gel (3 %)**		**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
CT1101-03	2	59	2	59	35,4 %	1,00 [0,15; 6,87]	
CT1101-04	0	48	1	49	13,0 %	0,34 [0,01; 8,15]	
CT1101-07	5	56	2	55	51,5 %	2,46 [0,50; 12,13]	
Gesamt	7	163	5	163	100,0 %	1,38 [0,44; 4,35]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 1,36; df = 2 (P = 0,51); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 0,55 (P = 0,58)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-131: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel; Gesicht und Kopfhaut – Gesamtrate der SUEs

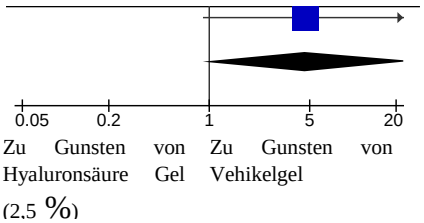
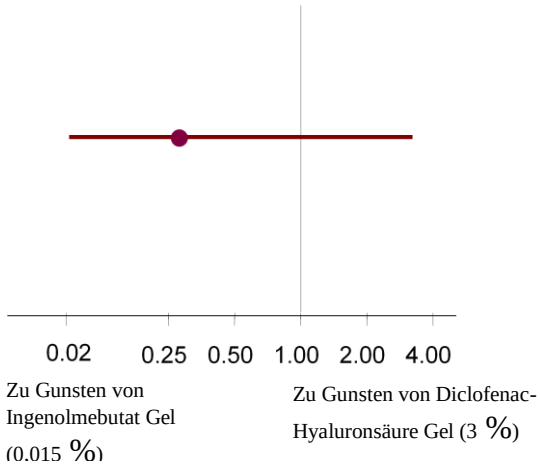
Studie	**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
Gepoolte Werte	5	163	2	304	100,0 %	4,66 [0,91; 23,77]	
Gesamt	5	163	2	304	100,0 %	4,66 [0,91; 23,77]	
Heterogenität: nicht zutreffend Test für Gesamteffekt: Z = 1,85 (P = 0,06)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-132: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt Rate der SUEs bei AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut

Vergleich	**Relatives Risiko**	**Revers**	**Relatives Risiko 95 %-KI**
	Schätzer [95 %-KI]		
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel	1,84 [0,43; 7,89]	Nein	
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	4,66 [0,91; 23,77]	Ja	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	1,38 [0,44; 4,35]	Ja	
Gesamt	0,29 [0,02; 3,38]		
Zahl der Behandlungen: 4 Indirekter Vergleich: Behandlungen (1,4)			
KI: Konfidenzintervall			

Die Meta-Analyse zeigt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und dem wirkstofffreien Vehikelgel hinsichtlich der Rate der SUEs vorhanden ist (RR = 1,84 [95 %-KI: 0,43; 7,89] (Tabelle 4-129). Auch durch die Anwendung von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) war kein signifikanter Unterschied (RR = 1,38 [95 %-KI: 0,44; 4,35] im Vergleich mit der Anwendung mit dem Vehikel Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (Tabelle 4-130) zu beobachten.

Der indirekte Vergleich zeigt für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) im Vergleich zu Ingenolmebutat Gel (0,015 %) ein mehr als dreifaches Risiko (1/0,29) für SUEs an. Allerdings ist aufgrund der geringen Anzahlen das 95 %-KI sehr groß [0,02; 3,38] und das Ergebnis statistisch nicht gesichert. (Tabelle 4-132).

Aufgrund der Homogenität der Studien werden keine Sensitivitätsanalysen benötigt.

Ergebnisse zum indirekten Vergleich des Endpunkts Rate der SUEs für Stamm und Extremitäten

Für den Vergleich von Ingenolmebutat Gel (0,05 %) mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hinsichtlich des Endpunkts Gesamtrate der SUEs bei Patienten mit einer Behandlung ihrer AK Läsionen an Stamm und Extremitäten wurden die Ergebnisse aus den Einzelstudien mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) und die Ergebnisse aus den Einzelstudien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) metaanalytisch zusammengefasst (Tabelle 4-133 und Tabelle 4-134) und anschließend über die jeweils verwendeten Vehikelgele (Tabelle 4-135) indirekt miteinander verglichen (Tabelle 4-136).

Die Patienten in den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurden bei der Betrachtung des Endpunktes Rate der SUEs nicht hinsichtlich des behandelten Areals stratifiziert. Der Gruppe der Patienten, die Ingenolmebutat Gel (0,05 %) zur Behandlung von Stamm und Extremitäten erhalten haben, wurden deshalb die Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs aus den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) gegenübergestellt.

Tabelle 4-133: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel; Stamm und Extremitäten – Gesamtrate der SUEs

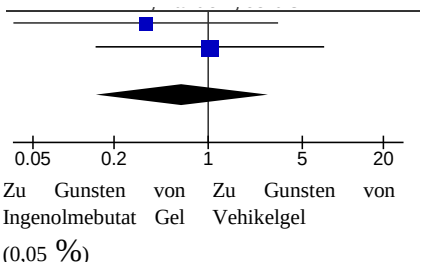
Studie	**Ingenol-mebutat Gel (0,05 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
PEP005-014	1	125	3	129	42,7 %	0,34 [0,04; 3,26]	
PEP005-028	2	100	2	103	57,3 %	1,03 [0,15; 7,17]	
Gesamt	3	225	5	232	100,0 %	0,65 [0,15; 2,80]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 0,53; df = 1 (P = 0,47); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 0,58 (P = 0,56)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-134: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); Stamm und Extremitäten – Gesamtrate der SUEs

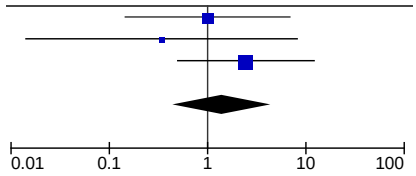
Studie	**Diclofenac-Hyaluron-säure Gel (3 %)**		**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
CT1101-03	2	59	2	59	35,4 %	1,00 [0,15; 6,87]	
CT1101-04	0	48	1	49	13,0 %	0,34 [0,01; 8,15]	
CT1101-07	5	56	2	55	51,5 %	2,46 [0,50; 12,13]	
Gesamt	7	163	5	163	100,0 %	1,38 [0,44; 4,35]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 1,36; df = 2 (P = 0,51); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 0,55 (P = 0,58)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-135: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel, Stamm und Extremitäten – Gesamtrate der SUEs

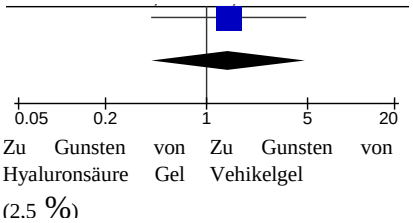
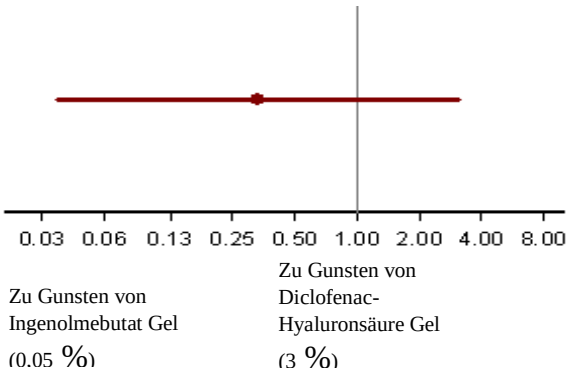
Studie	**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
Gepoolte Werte	5	163	5	232	100,0 %	1,42 [0,42; 4,84]	
Gesamt	5	163	5	232	100,0 %	1,42 [0,42; 4,84]	
Heterogenität: nicht zutreffend Test für Gesamteffekt: Z = 0,57 (P = 0,57)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-136: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt Rate der SUEs bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten

Vergleich	**Relatives Risiko**	**Revers**	**Relatives Risiko 95 %-KI**
	Schätzer [95 %-KI]		
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel	0,65 [0,15; 2,80]	Nein	
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	1,42 [0,42; 4,84]	Ja	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	1,38 [0,44; 4,35]	Ja	
Gesamt	0,33 [0,04; 3,07]		
Zahl der Behandlungen: 4 Indirekter Vergleich: Behandlungen (1,4)			
KI: Konfidenzintervall			

Die Meta-Analyse zeigt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel (0,05 %) und dem wirkstofffreien Vehikelgel hinsichtlich der Rate der SUEs vorhanden ist (RR = 0,65 [95 %-KI: 0,15; 2,80]) (Tabelle 4-133). Auch durch die Anwendung von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) war kein signifikanter Unterschied (RR = 1,38 [95 %-KI: 0,44; 4,35]) im Vergleich mit der Anwendung mit dem Vehikel Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (Tabelle 4-134) zu beobachten.

Der indirekte Vergleich zeigt für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) im Vergleich zu Ingenolmebutat Gel (0,05 %) ein dreifaches Risiko (1/0,33) für SUEs an. Allerdings ist aufgrund der geringen Anzahlen das 95 %-KI sehr groß [0,04; 3,07] und das Ergebnis statistisch nicht gesichert. (Tabelle 4-136).

Aufgrund der Homogenität der Studien werden keine Sensitivitätsanalysen benötigt.

Ergebnisse zum indirekten Vergleich des Endpunkts Rate der SUEs für alle Läsionen und Lokalisationen

Da die obigen Vergleiche unterschiedliche Körperstellen für die Ingenolmebutat Gel- und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)-Studien betrachten, wurde ergänzend im Sinne einer höheren Vergleichbarkeit der einbezogenen Körperregionen der Vergleich Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (alle Läsionen und Lokalisationen) mit Ingenolmebutat Gel (alle Läsionen und Lokalisationen) durchgeführt. Für den Vergleich von Ingenolmebutat Gel mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hinsichtlich des des Endpunkts Rate der SUEs über alle Läsionen und Lokalisationen hinweg wurden die Ergebnisse aller Einzelstudien mit Ingenolmebutat Gel sowie alle Einzelstudien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) metaanalytisch zusammengefasst (Tabelle 4-137 und Tabelle 4-138) und anschließend über die jeweils verwendeten Vehikelgele (Tabelle 4-139) indirekt miteinander verglichen (Tabelle 4-140).

Diese metaanalytische Zusammenfassung der Studien mit Ingenolmebutat Gel berücksichtigt nicht, dass für die Behandlung von Gesicht und Kopfhaut eine andere Dosierung (Ingenolmebutat Gel 0,015 %) als für die an Stamm und Extremitäten (Ingenolmebutat Gel 0,05 %) anzuwenden ist. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten.

Tabelle 4-137: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – Gesamtrate der SUEs

Studie	**Ingenol-mebutat Gel**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
PEP005-014	1	125	3	129	21,1 %	0,34 [0,04; 3,26]	
PEP005-015	1	32	0	33	10,7 %	3,09 [0,13; 73,19]	
PEP005-016	2	132	2	135	28,2 %	1,02 [0,15; 7,15]	
PEP005-025	2	142	0	136	11,7 %	4,79 [0,23; 98,88]	
PEP005-028	2	100	2	103	28,4 %	1,03 [0,15; 7,17]	
Gesamt	8	531	7	536	100,0 %	1,10 [0,39; 3,08]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 2,36, df = 4 (P = 0,67); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 0,18 (P = 0,86)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-138: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); alle Läsionen und Lokalisationen – Gesamtrate der SUEs

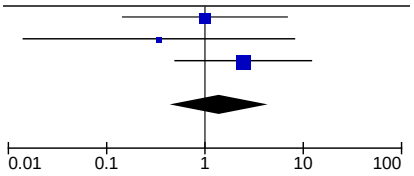
Studie	**Diclofenac-Hyaluron-säure Gel (3 %)**		**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
CT1101-03	2	59	2	59	35,4 %	1,00 [0,15; 6,87]	
CT1101-04	0	48	1	49	13,0 %	0,34 [0,01; 8,15]	
CT1101-07	5	56	2	55	51,5 %	2,46 [0,50; 12,13]	
Gesamt	7	163	5	163	100,0 %	1,38 [0,44; 4,35]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 1,36; df = 2 (P = 0,51); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 0,55 (P = 0,58)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-139: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – Gesamtrate der SUEs

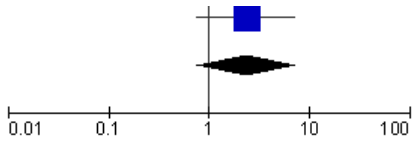
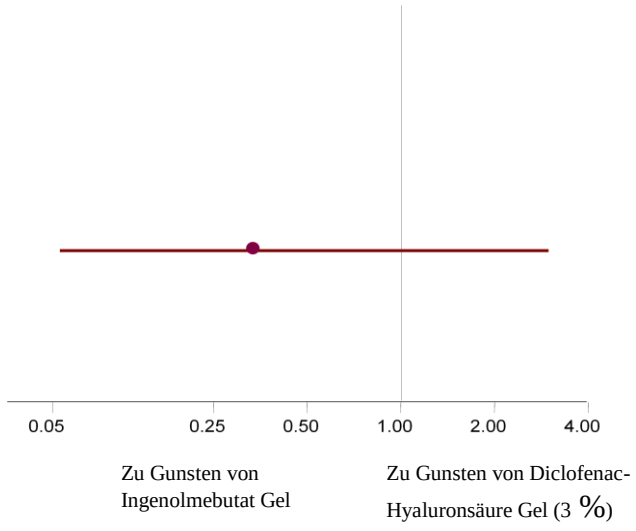
Studie	**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
Gepoolte Werte	5	163	7	536	100,0 %	2,35 [0,76; 7,30]	
Gesamt	5	163	7	536	100,0 %	2,35 [0,76; 7,30]	
Heterogenität: nicht zutreffend Test für Gesamteffekt: Z = 1,38 (P = 0,17)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-140: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt Rate der SUEs Gesamt für alle Läsionen und Lokalisationen

Vergleich	**Relatives Risiko**	**Revers**	**Relatives Risiko 95 %-KI**
	Schätzer [95 %-KI]		
Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel	1,10 [0,39; 3.08]	Nein	
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	2,35 [0,76; 7,30]	Ja	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	1,38 [0,44; 4,35]	Ja	
Gesamt	0,34 [0,05; 2,30]		
Zahl der Behandlungen: 4 Indirekter Vergleich: Behandlungen (1,4)			
KI: Konfidenzintervall			

Die Meta-Analyse zeigt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel und dem wirkstofffreien Vehikelgel hinsichtlich der Rate der SUEs vorhanden ist (RR = 1,10 [95 %-KI: 0,39; 3,08] (Tabelle 4-137). Auch durch die Anwendung von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) war kein signifikanter Unterschied (RR = 1,38 [95 %-KI: 0,44; 4,35] im Vergleich zudem Vehikel Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (Tabelle 4-138) zu beobachten.

Der indirekte Vergleich zeigt für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) im Vergleich zu Ingenolmebutat Gel ein dreifaches Risiko (1/0,34) für SUEs an. Allerdings ist aufgrund der geringen Anzahlen das 95 %-KI sehr groß [0,05; 2,30] und das Ergebnis statistisch nicht gesichert. (Tabelle 4-140).

Aufgrund der Homogenität der Studien werden keine Sensitivitätsanalysen benötigt.

Insgesamt zeigen die durchgeführten indirekten Vergleiche bezüglich des Endpunktes Rate der SUEs ein ca. dreifach höheres Risiko für Diclofenac-Hyaluronsäure (3 %) Gel im Vergleich zu Ingenolmebutat Gel an; dieser Unterschied ist allerdings aufgrund der insgesamt sehr geringen Fallzahlen statistisch nicht gesichert.

Ergebnisse zum indirekten Vergleich des Endpunkts Rate der Therapieabbrüche bei Gesicht und Kopfhaut

Für den Vergleich von Ingenolmebutat Gel mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hinsichtlich des Endpunkts Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UEs bei Patienten mit einer Behandlung ihrer AK Läsionen im Gesicht und auf der Kopfhaut wurden die Ergebnisse aus den Einzelstudien mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und die Ergebnisse aus den Einzelstudien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) metaanalytisch zusammengefasst (Tabelle 4-141 und Tabelle 4-142) und anschließend über die jeweils verwendeten Vehikelgele (Tabelle 4-143) indirekt miteinander verglichen (Tabelle 4-144). Des Weiteren wurde jeweils eine zweite Meta-Analyse durchgeführt, die die Therapieabbrüche aufgrund aller UEs untersuchte.

Die Patienten in den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurden bei der Betrachtung des Endpunktes Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UEs nicht hinsichtlich des behandelten Areals stratifiziert. Der Gruppe der Patienten, die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) zur Behandlung von Gesicht und Kopfhaut erhalten haben, wurden deshalb die Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs aus den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) gegenübergestellt.

Tabelle 4-141: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel; Gesicht und Kopfhaut – Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs

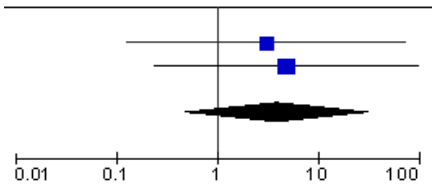
Studie	**Ingenol-mebutat Gel (0,015 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
PEP005-015	0	32	0	33		Nicht berechenbar	
PEP005-016	1	132	0	135	47,4 %	3,07 [0,13; 74,63]	
PEP005-025	2	142	0	136	52,6 %	4,79 [0,23; 98,88]	
Gesamt	3	306	0	304	100,0 %	3,88 [0,43; 34,88]	
Heterogenität:Tau² = 0,00; Chi² = 0,04; df = 1 (P = 0,84); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 1,21 (P = 0,23)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-142: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); Gesicht und Kopfhaut – Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs

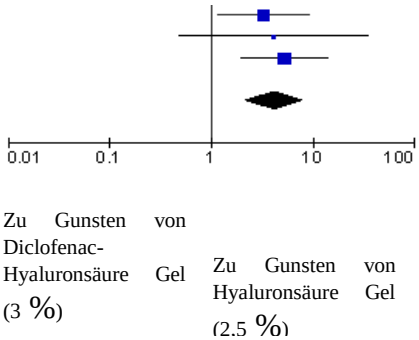
Studie	**Diclofenac-Hyaluron-säure Gel (3 %)**		**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
CT1101-03	13	59	4	59	42,3 %	3,25 [1,12; 9,39]	
CT1101-04	4	48	1	49	10,3 %	4,08 [0,47; 35,23]	
CT1101-07	19	56	3	55	47,4 %	6,22 [1,95; 19,83]	
Gesamt	36	163	9	163	100,0 %	4,33 [2,08; 9,05]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 0,67; df = 2 (P = 0,72); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 3,91 (P = <0,0001)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-143: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel vs. Vehikelgel; Gesicht und Kopfhaut – Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs

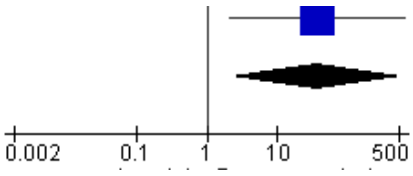
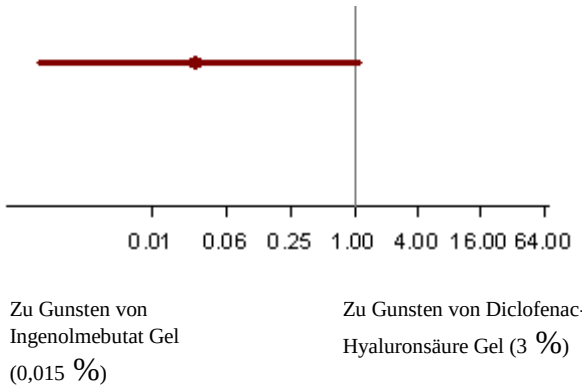
Studie	**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
Gepoolte Werte	8	163	0	304	100,0 %	31,62 [1,84; 544,30]	
Gesamt	8	163	0	304	100,0 %	31,62 [1,84; 544,30]	
Heterogenität: nicht zutreffend Test für Gesamteffekt: Z = 2,38 (P = 0,02)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-144: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs bei AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut

Vergleich	**Relatives Risiko**	**Revers**	**Relatives Risiko 95 %-KI**
	Schätzer [95 %-KI]		
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel	3,88 [0,43; 34,88]	Nein	
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	31,62 [1,84; 544,30]	Ja	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	4,33 [2,08; 9,05]	Ja	
Gesamt	0,03 [0,001; 1,112]		
Zahl der Behandlungen: 4 Indirekter Vergleich: Behandlungen (1,4)			
KI: Konfidenzintervall			

Die Meta-Analyse zeigt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und dem wirkstofffreien Vehikelgel hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs besteht (RR = 3,88 [95 %-KI 0,43 34,88] (Tabelle 4-141). Dieselben Ergebnisse werden durch die Meta-Analyse der Therapieabbrüche aufgrund von UEs erzielt.

Im Vergleich der Anwendung von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zur Behandlung mit dem Vehikel Hyaluronsäure Gel (2,5 %) trat ein signifikanter Unterschied auf (RR = 4,33 [95 %-KI: 2,08; 9,05] (Tabelle 4-142). Betrachtet man die Therapieabbrüche aufgrund von UEs, so erhält man ein etwas besseres Ergebnis (RR = 4,14 [95 %-KI 2,08; 8,26]).

Der indirekte Vergleich zeigt für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) im Vergleich zu Ingenolmebutat Gel (0,015 %) ein mehr als 33-faches Risiko, dass Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs auftreten (RR = 0,03 [95 %-KI: 0,001; 1,112] (Tabelle 4-144). Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. Dasselbe Ergebnis wird durch die Meta-Analyse der Therapieabbrüche aufgrund von UEs erzielt, allerdings mit einem kleineren 95 %-KI [0,001; 1,025].

Aufgrund der Homogenität der Studien werden keine Sensitivitätsanalysen benötigt.

Ergebnisse zum indirekten Vergleich des Endpunkts Rate der Therapieabbrüche für Stamm und Extremitäten

Für den Vergleich von Ingenolmebutat Gel (0,05 %) mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hinsichtlich des Endpunkts Rate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs bei Patienten mit einer Behandlung ihrer AK Läsionen an Stamm und Extremitäten wurden die Ergebnisse aus den Einzelstudien mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) und die Ergebnisse aus den Einzelstudien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) metaanalytisch zusammengefasst (Tabelle 4-145 und Tabelle 4-146) und anschließend über die jeweils verwendeten Vehikelgele (Tabelle 4-147) indirekt miteinander verglichen (Tabelle 4-148). Des Weiteren wurde jeweils eine zweite Meta-Analyse durchgeführt, die die Therapieabbrüche aufgrund aller UEs untersuchte.

Die Patienten in den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurden bei der Betrachtung des Endpunktes Rate der Therapieabbrüche nicht hinsichtlich des behandelten Areals stratifiziert. Der Gruppe der Patienten, die Ingenolmebutat Gel (0,05 %) zur Behandlung von Stamm und Extremitäten erhalten haben, wurden deshalb die Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs aus den Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) gegenübergestellt.

Tabelle 4-145: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel; Stamm und Extremitäten – Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs

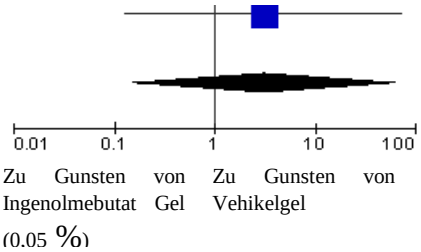
Studie	**Ingenol-mebutat Gel (0,05 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
PEP005-014	1	125	0	129	100,0 %	3,10 [0,13; 75,27]	
PEP005-028	0	100	0	103		Nicht berechenbar	
Gesamt	1	225	0	232	100,0 %	3,10 [0,13; 75,27]	
Heterogenität: nicht zutreffend Test für Gesamteffekt: Z = 0,69 (P = 0,49)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-146: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); Stamm und Extremitäten – Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs

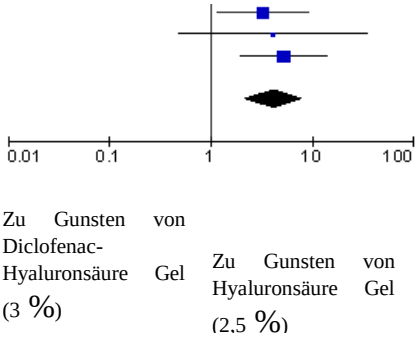
Studie	**Diclofenac-Hyaluron-säure Gel (3 %)**		**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
CT1101-03	13	59	4	59	42,3 %	3,25 [0,64; 6,28]	
CT1101-04	4	48	1	49	10,3 %	4,08 [0,47; 35,23]	
CT1101-07	19	56	4	55	47,4 %	6,22 [1,95; 19,83]	
Gesamt	38	163	9	163	100,0 %	4,33 [2,08; 9,05]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 0,67; df = 2 (P = 0,72; I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 3,91 (P<0,0001)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-147: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel; Stamm und Extremitäten – Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs

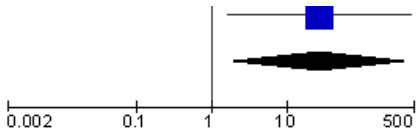
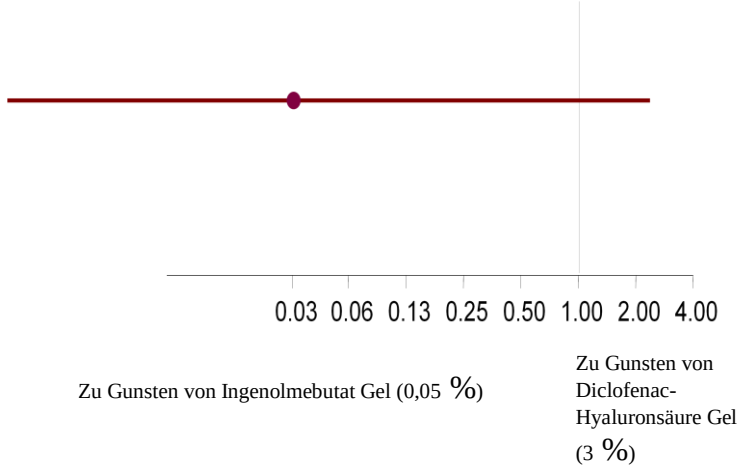
Studie	**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
Gepoolte Werte	8	163	0	232	100,0 %	24,15 [1,40; 415,53]	
Gesamt	8	163	0	232	100,0 %	24,15 [1,40; 415,53]	
Heterogenität: nicht zutreffend Test für Gesamteffekt: Z = 2,19 (P = 0,03)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-148: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten

Vergleich	**Relatives Risiko**	**Revers**	**Relatives Risiko 95 %-KI**
	Schätzer [95 %-KI]		
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel	3,10 [0,13; 75,27]	Nein	
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	24,15 [1,40; 415,53]	Ja	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	4,33 [2,08; 9,05]	Ja	
Gesamt	0,03 [0; 2,25]		
Zahl der Behandlungen: 4 Indirekter Vergleich: Behandlungen (1,4)			
KI: Konfidenzintervall			

Die Meta-Analyse zeigt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel (0,05 %) und dem wirkstofffreien Vehikelgel hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs besteht (RR = 3,10 [95 %-KI: 0,13; 75,27]) (Tabelle 4-145). Dasselbe Ergebnis wurde durch die Meta-Analyse der Therapieabbrüche aufgrund von UEs erzielt.

Im Vergleich der Anwendung von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zur Behandlung mit dem Vehikel Hyaluronsäure Gel (2,5 %) trat ein signifikanter Unterschied auf (RR = 4,33 [95 %-KI: 2,08; 9,05]) (Tabelle 4-146). Ein etwas besseres Ergebnis wurde durch die Meta-Analyse der Therapieabbrüche aufgrund von UEs erzielt (RR = 4,14 [95 %-KI: 2,08; 8,26]).

Der indirekte Vergleich zeigt für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) im Vergleich zu Ingenolmebutat Gel (0,05 %) mehr als 33-faches Risiko, dass Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs auftreten (RR = 0,03) (Tabelle 4-148). Allerdings ist aufgrund der geringen Anzahl das 95 %-KI sehr groß [0; 2,254] und das Ergebnis statistisch nicht gesichert. Zu demselben Ergebnis kam die Meta-Analyse der Therapieabbrüche aufgrund von UEs.

Aufgrund der Homogenität der Studien werden keine Sensitivitätsanalysen benötigt.

Ergebnisse zum indirekten Vergleich des Endpunkts Rate der Therapieabbrüche, alle Läsionen und Lokalisationen

Da die obigen Vergleiche unterschiedliche Körperstellen für die Ingenolmebutat Gel- und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)-Studien betrachten, wurde ergänzend im Sinne einer höheren Vergleichbarkeit der einbezogenen Körperregionen der Vergleich Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (alle Läsionen und Lokalisationen) mit Ingenolmebutat Gel (alle Läsionen und Lokalisationen) durchgeführt. Für den Vergleich von Ingenolmebutat Gel mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hinsichtlich des Endpunkts Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von therapiebedingten UEs über alle Läsionen und Lokalisationen hinweg wurden die Ergebnisse aller Einzelstudien mit Ingenolmebutat Gel sowie alle Einzelstudien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) metaanalytisch zusammengefasst (Tabelle 4-149 und Tabelle 4-150) und anschließend über die jeweils verwendeten Vehikelgele (Tabelle 4-151) indirekt miteinander verglichen (Tabelle 4-152). Des Weiteren wurde jeweils eine zweite Meta-Analyse durchgeführt, die die Therapieabbrüche aufgrund aller UEs untersuchte.

Diese metaanalytische Zusammenfassung der Studien mit Ingenolmebutat Gel berücksichtigt nicht, dass für die Behandlung von Gesicht und Kopfhaut eine andere Dosierung (Ingenolmebutat Gel 0,015 %) als für die an Stamm und Extremitäten (Ingenolmebutat Gel 0,05 %) anzuwenden ist. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten.

Tabelle 4-149: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs

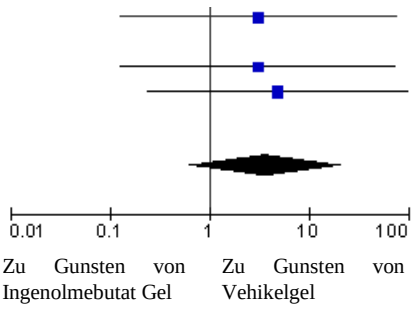
Studie	**Ingenol-mebutat Gel**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
PEP005-014	1	125	0	129	32,1 %	3,10 [0,13; 75,27]	
PEP005-015	0	32	0	33		Nicht berechenbar	
PEP005-016	1	132	0	135	32,1 %	3,07 [0,13; 74,63]	
PEP005-025	2	142	0	136		Nicht berechenbar	
PEP005-028	0	100	0	103	35,7 %	4,79 [0,23; 98,88]	
Gesamt	4	531	0	536	100,0 %	3,61 [0,59; 22,03]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 0,05; df = 2 (P = 0,97); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 1,39 (P = 0,16)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-150: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %); alle Läsionen und Lokalisationen – Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs

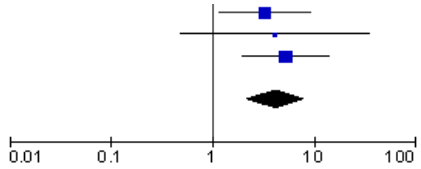
Studie	**Diclofenac-Hyaluron-säure Gel (3 %)**		**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko zufällige Effekte, 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
CT1101-03	13	59	4	59	48,1 %	3,25 [1,12; 9,39]	
CT1101-04	4	48	1	49	11,7 %	4,08 [0,47; 35,23]	
CT1101-07	21	56	3	55	40,3 %	5,16 [1,95; 19,83]	
Gesamt	38	163	8	163	100,0 %	4,33 [2,08; 9,05]	
Heterogenität: Tau² = 0,00; Chi² = 0,67; df = 2 (P = 0,72); I² = 0 % Test für Gesamteffekt: Z = 3,91 (P < 0,0001)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-151: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel; alle Läsionen und Lokalisationen – Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs

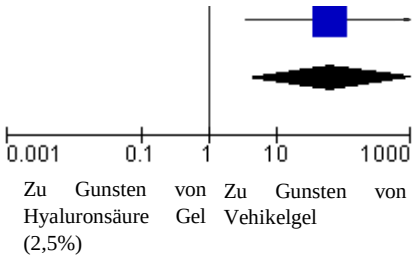
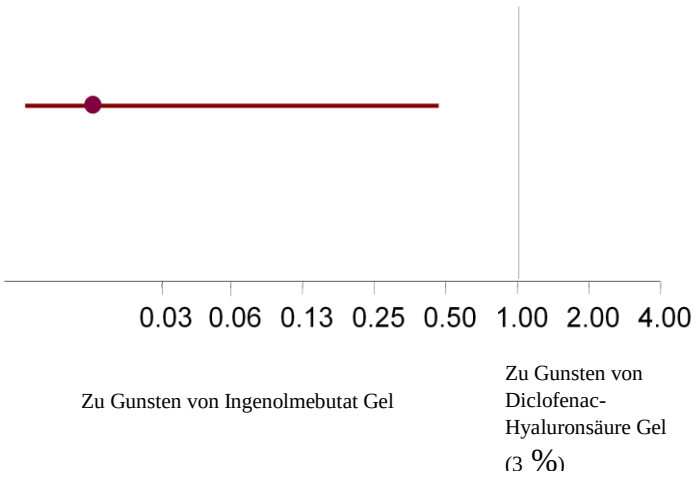
Studie	**Hyaluron-säure Gel (2,5 %)**		**Vehikel-gel**		**Gewich-tung**	**Relatives Risiko**	**Relatives Risiko (zufällige Effekte) 95 %-KI**
	n	N	n	N	(%)	Schätzer [95 %-KI]	
Gepoolte Werte	8	163	0	536	100,0 %	55,66 [3,23; 959,24]	
Gesamt	8	163	0	536	100,0 %	55,66 [3,23; 959,24]	
Heterogenität: nicht zutreffend Test für Gesamteffekt: Z = 2,77 (P = 0,006)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-152: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zum Endpunkt Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs, Gesamt für alle Läsionen und Lokalisationen

Vergleich	**Relatives Risiko**	**Revers**	**Relatives Risiko 95 %-KI**
	Schätzer [95 %-KI]		
Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel	3,61 [0,59; 22,03]	Nein	
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	55,66 [3,23; 959,24]	Ja	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	4,33 [2,08; 9,05]	Ja	
Gesamt	0,015 [0; 0,473]		
Zahl der Behandlungen: 4 Indirekter Vergleich: Behandlungen (1,4)			
KI: Konfidenzintervall			

Die Meta-Analyse zeigt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat Gel und dem wirkstofffreien Vehikelgel hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs besteht (RR = 3,61 [95 %-KI: 0,59; 22,03]) (Tabelle 4-149). Das gleiche Ergebnis wird durch die Meta-Analyse der Therapieabbrüche aufgrund von UEs erzielt.

Im Vergleich der Anwendung von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zur Behandlung mit dem Vehikel Hyaluronsäure Gel (2,5 %) trat ein signifikanter Unterschied auf (RR = 4,33 [95 %-KI: 2,08; 9,05]) (Tabelle 4-150). Zu einem etwas besseren Ergebnis kommt die Meta-Analyse der Therapieabbrüche aufgrund von UEs (RR = 4,14 [95 %-KI 2,08; 8,26]).

Der indirekte Vergleich zeigt für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) im Vergleich zu Ingenolmebutat Gel ein mehr als 66-faches Risiko, dass Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter UEs auftreten (RR = 0,015) (Tabelle 4-152). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant [95 %-KI: 0; 0,473]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die Meta-Analyse der Therapieabbrüche aufgrund von UEs mit einem geringfügig kleineren 95 %-KI [0; 0,436].

Aufgrund der Homogenität der Studien werden keine Sensitivitätsanalysen benötigt.

Insgesamt zeigen die durchgeführten indirekten Vergleiche bezüglich der Endpunkte Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund therapiedingter UEs und Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UEs ein vielfaches Risiko für Diclofenac-Hyaluronsäure (3 %) Gel im Vergleich zu Ingenolmebutat Gel an; dieser Unterschied ist aufgrund der insgesamt sehr geringen Fallzahlen nur für die Auswertung aller Läsionen und Lokalisationen statistisch gesichert.

4.3.2.1.3.1.9 Lokale Hautreaktionen – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Ingenolmebutat Gel	Vehikelgel	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Hyaluronsäure Gel (2,5 %)
Studien an Gesicht und Kopfhaut:					
	PEP005-015	●	●		
	PEP005-016	●	●		
	PEP005-025	●	●		
Studien an Stamm und Extremitäten:					
	PEP005-014	●	●		
	PEP005-028	●	●		

Es konnten anhand der in Abschnitt 4.3.2.1.1 beschriebenen Rechercheschritte zur Informationsbeschaffung keine Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden (Abschnitt 4.3.2.1.1.4), die Daten zu diesem Endpunkt abbilden.

Detaillierte Ergebnisse zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ingenolmebutat Gel hinsichtlich lokaler Hautreaktionen im Vergleich zur Behandlung mit Vehikelgel allein sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.9 dargestellt.

4.3.2.1.3.1.10 Lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung) – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-154: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Ingenolmebutat Gel	Vehikelgel	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)	Hyaluronsäure Gel (2,5 %)
Studien an Gesicht und Kopfhaut:					
	PEP005-015	●	●		
	PEP005-016	●	●		
	PEP005-025	●	●		
Studien an Stamm und Extremitäten:					
	PEP005-014	●	●		
	PEP005-028	●	●		

Es konnten anhand der in Abschnitt 4.3.2.1.1 beschriebenen Rechercheschritte zur Informationsbeschaffung keine Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden (Abschnitt 4.3.2.1.1.4), die Daten zu diesem Endpunkt abbilden.

Detaillierte Ergebnisse zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ingenolmebutat Gel hinsichtlich lokaler Nebenwirkungen der Haut im Vergleich zur Behandlung mit Vehikelgel allein sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.10 dargestellt.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

In den Studien zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurden Daten zu den Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht und Hauttyp dokumentiert. Diese Daten wurden zur Beschreibung der Baseline-Charakteristika der Studienpopulation eingesetzt. Da keine Aufschlüsselung der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte für die Subgruppenmerkmale veröffentlicht ist, konnten für den indirekten Vergleich die Ergebnisse nicht für einzelne Subgruppen berechnet werden.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

In keinem durch die Informationsbeschaffung (Abschnitt 4.3.1.1.4) identifizierten RCT wurde der patientenrelevante Endpunkt Rezidivrate berichtet (Tabelle 4-11).

Das Auftreten von Rezidiven wird in der Regel im Rahmen von Follow-up Studien erfasst, in denen nach Abschluss der randomisierten verblindeten Behandlungsphase der Studie Patienten eingeschlossen werden, die das primäre Therapieziel (vollständige Abheilung der behandelten AK Läsionen) erreicht haben und über einen bestimmten Zeitraum weiter beobachtet werden.

Es sollen deshalb zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1und 4.3.2.1 dargestellten RCTs nicht randomisierte Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden, die Ergebnisse zum Auftreten von Rezidiven bei erfolgreich behandelten Patienten mit AK liefern.

Gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurde nach zusätzlichen nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht, die zumindest Ergebnisse zum Endpunkt Rezidivrate berichten.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-155: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LP0041-02	Nein	abgeschlossen	8 Monate	Alle Patienten wurden mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) im Gesicht und auf der Kopfhaut behandelt. Es gab keinen Vergleichsarm. Die Patienten wurden intraindividuell beurteilt, indem behandelte mit unbehandelten Läsionen verglichen wurden.
LP0041-62	Nein	laufend	voraussichtlich 9 Monate	Alle Patienten wurden mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) an Stamm oder Extremitäten behandelt. Es gab keinen Vergleichsarm. An Tag 57 werden alle, als vollständig abgeheilt eingestufte Läsionen biopsiert und histologisch untersucht.
PEP005-004	Nein	abgeschlossen	6 Monate	Patienten wurden mit unterschiedlichen Dosierungen von Ingenolmebutat Gel (0,01 %, 0,025 %, 0,05 %, 0,075 % oder 0,1 %) an Stamm und Extremitäten behandelt. Es gab keinen Vergleichsarm. Die Absorption und die vollständige Abheilung wurden an Tag 57 für die unterschiedlichen Dosierungen beurteilt.
PEP005-007	Nein	abgeschlossen	10 Monate	Patienten wurden mit unterschiedlichen Dosierungen von Ingenolmebutat Gel (0,025 %, 0,0175%, 0,0125%, 0,0075 %, 0,0050 %, and 0,0025 %) an Gesicht und Kopfhaut behandelt. Es gab keinen Vergleichsarm. Die Enpunkte wurden an Tag 57 für die unterschiedlichen Dosierungen beurteilt.
PEP005-013	Nein	abgeschlossen	5 Monate	Alle Patienten wurden mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) auf einer Fläche von 100 cm² am Unterarm behandelt. Es gab keinen Vergleichsarm. An Tag xx wurde die Absorption beurteilt.

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
PEP005-018	Nein	abgeschlossen	68 Tage	Alle Patienten wurden mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) an der Hand behandelt. Es gab keinen Vergleichsarm. Die Enpunkte wurden an Tag 57 beurteilt.
PEP005-020	Nein	abgeschlossen	86 Tage	Alle Patienten wurden mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) an Stamm und Extremitäten behandelt. Es gab keinen Vergleichsarm. Die Enpunkte wurden an Tag 57 beurteilt.
PEP005-022	Nein	abgeschlossen	5 Monate	Alle Patienten wurden mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) auf einer Fläche von 25, 50, 75, oder 100 cm² am Unterarm behandelt. Es gab keinen Vergleichsarm. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde an Tag 57 zwischen den Gruppen verglichen.
PEP005-030	Nein	abgeschlossen	14 Monate	Keine Medikation während dieser Studie Patienten stammen aus den Studien PEP005-016 und PEP005-025 (Gesicht und Kopfhaut, Ingenolmebutat Gel (0,015 %) oder Vehikelgel, je an Tag 1, 2 und 3), die an Tag 57 vollständige Abheilung erreicht hatten.
PEP005-031	Nein	abgeschlossen	14 Monate	Keine Medikation während dieser Studie Patienten stammen aus Studie PEP005-020 (Open-label Stamm und Extremitäten, Ingenolmebutat Gel (0,05 %) an Tag 1 und 2) die an Tag 57 vollständige Abheilung erreicht hatten.
PEP005-032	Nein	abgeschlossen	14 Monate	Keine Medikation während der Studie Patienten stammen aus der Studie PEP005-028 (Stamm und Extremitäten; Ingenolmebutat Gel (0,05 %) oder Vehikelgel, je an Tag 1und 2) die an Tag 57 vollständige Abheilung erreicht hatten.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-155 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-155 bilden den Stand vom 17. Oktober 2012 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-155 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-156: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
LP0041-02	E5 Es wurden keine den Einschlusskriterien entsprechenden Endpunkte berichtet.
LP0041-62	A3 Diese Phase I Studie wurde noch nicht abgeschlossen; es liegen dementsprechend noch keine publizierten Ergebnisse/Auswertungen vor. Daher ist die Berücksichtigung dieser Daten nicht möglich. Der voraussichtliche Abschlusstermin ist das erste Quartal 2014.
PEP005-004	E5 Es wurden keine den Einschlusskriterien entsprechenden Endpunkte berichtet.
PEP005-007	E5 Es wurden keine den Einschlusskriterien entsprechenden Endpunkte berichtet.
PEP005-013	E5 Es wurden keine den Einschlusskriterien entsprechenden Endpunkte berichtet.
PEP005-018	E5 Es wurden keine den Einschlusskriterien entsprechenden Endpunkte berichtet.
PEP005-020	E5 Es wurden keine den Einschlusskriterien entsprechenden Endpunkte berichtet.
PEP005-022	E5 Es wurden keine den Einschlusskriterien entsprechenden Endpunkte berichtet.
PEP005-031 (WHO ICTRP 2012c; clinicaltrials. gov 2010c; LEO Pharma 2011d)	E6 Die Patienten aus dieser Studie stammen aus einer *open label* Studie, die nicht randomisiert und kontrolliert war und entsprechen nicht dem Einschlusskriterium E6

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als

nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Die unter 4.2.3.2 beschriebene systematische Recherche vom 15.10.2012 wurde durch eine weitere systematische Recherche nach nicht randomisierten, vergleichenden Studien und eine zusätzliche nicht systematische Recherche ergänzt, um Studien zu Langzeitergebnissen, insbesondere Rezidivraten nach einer erfolgreichen AK Therapie mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zu identifizieren.

Die detaillierte Suchstrategie zu nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ist in Anhang 4-A dargestellt. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur bibliographischen Literatursuche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien sind in

Tabelle **4-157** und

Tabelle **4-158** dargestellt.

Tabelle 4-157: Einschlusskriterien für die bibiographische Literatursuche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Einschlusskriterien		**Details**
E1	Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)
E2	Indikation	Aktinische Keratosen
E3	Intervention	Ingenolmebutat Gel (0,015 %) zur Behandlung im Gesicht und auf der Kopfhaut, einmal täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart oder Ingenolmebutat Gel (0,05 %) zur Behandlung von Stamm und Extremitäten, einmal täglich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart oder Vorbehandlung mit einer der beiden genannten Interventionen
E4	Komparator	Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) zur Anwendung an Stamm und Extremitäten sowie zur Anwendung im Gesicht und auf der Kopfhaut in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart von 0,5 g zweimal täglich pro 25 cm^2 Behandlungsfläche. oder Brückenkomparator, der einen indirekten Vergleich mit Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) ermöglicht, z.B. Studien mit Placebo oder wirkstofffreies Vehikelgel
E5	Patientenrelevante Endpunkte	Folgender patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet: - Rezidivrate. Darunter werden auch folgende Bezeichnungen gefasst: - Langzeit-Wirksamkeit - Rate der Wiedererkrankung - Dauerhafte Abheilung
E6	Studientypen	Abgeschlossene, doppelblinde Vehikel-kontrollierte RCTs oder darauf basierende Meta-Analysen/Reviews sowie daraus resultierende nicht-randomisiert-kontrollierte Follow-up Beobachtungsstudien, open-label Studien
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
E8	Publikation	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT oder TREND Statement genügt
E9	Sprache	Deutsch, Englisch
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs		

Tabelle 4-158: Ausschlusskriterien für die bibiographische Literatursuche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Ausschlusskriterien	
A1	Genetische, tierexperimentelle oder *in vitro* Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
A3	Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT oder TREND Statement genügt Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.
A4	Die Studienergebnisse beziehen sich ausschließlich auf andere Anwendungsgebiete als AK.
A5	Die Dosierung und Anwendungsart der Intervention entspricht nicht der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung und Anwendungsart.
A6	Die Anwendungsdauer von Intervention oder Komparator entspricht nicht der zugelassenen Anwendungsdauer gemäß der Fachinformation.
A7	Anwendung eines zusätzlichen Pflegemittels, z.B. Sonnencreme, Salbe oder ähnliches
A8	Die Anzahl der untersuchten Patienten unterschreitet eine statistisch aussagekräftige Stichprobengröße.
A9	Die Studienergebnisse beschreiben ausschließlich qualitative Ergebnisse.
A10	Die Studienergebnisse beschreiben eine zu kleine Zahl an Patienten, Fallserien
A11	Studien zu nicht vergleichbaren Subgruppenpopulationen
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; AK: Aktinische Keratosen; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs	

Es wurden keine relevanten Treffer identifiziert, die den Langzeitstudien PEP005-030 und PEP005-032 gegenübergestellt und verglichen werden konnten. Aus der Fachinformation von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®) vom Januar 2012 (Almirall Hermal 2012) geht hervor, dass bis zu deren Erscheinen keine Ergebnisse aus Langzeitstudien vorlagen.

Alle im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-C gelistet.

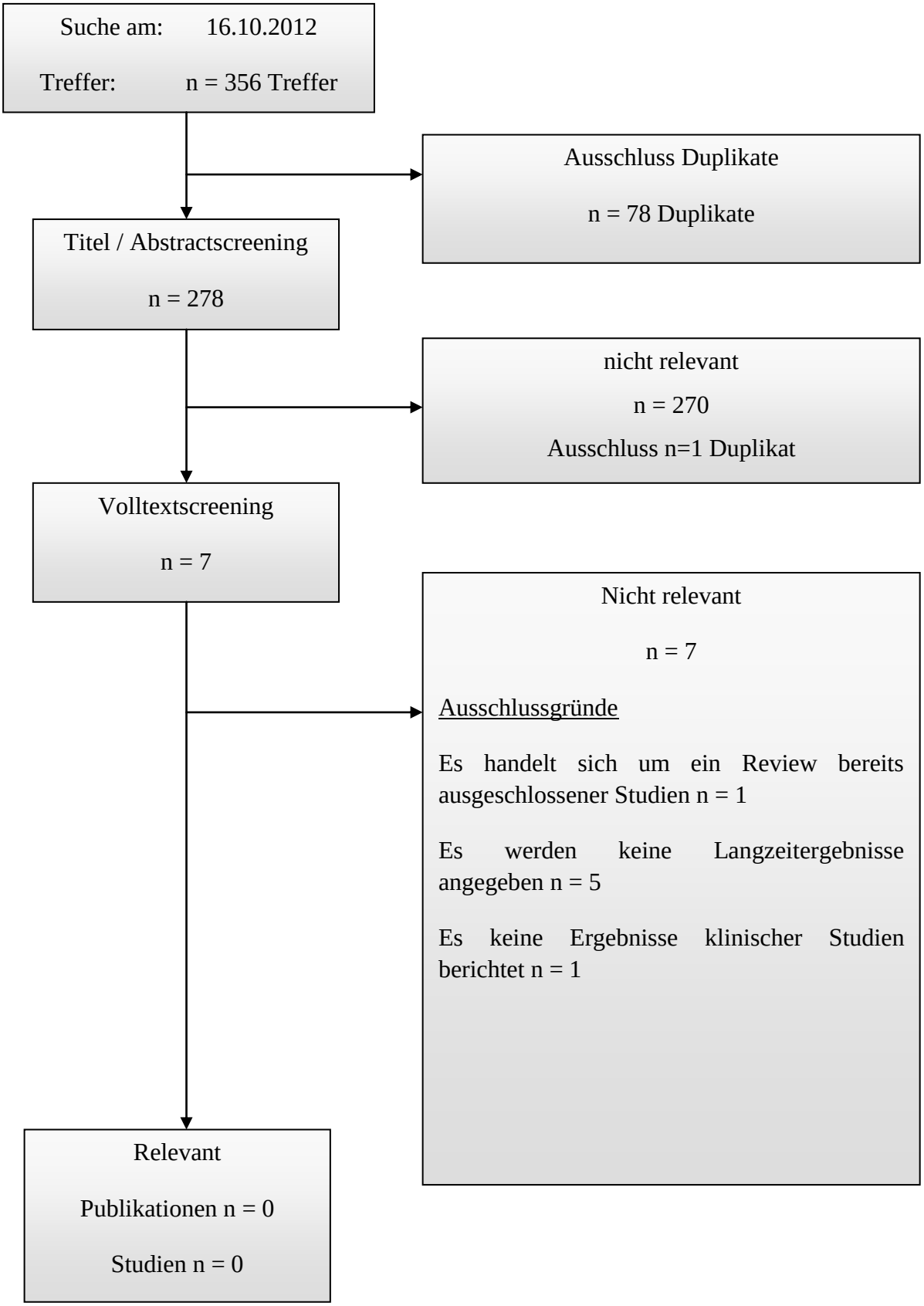


Abbildung 4-8 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht-randomisierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-155) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-159: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
PEP005-030	clinicaltrials.gov [NCT00953732](clinicaltrials.gov 2010b) Suchportal der WHO(WHO ICTRP 2012b)	ja	Ja
PEP005-032	clinicaltrials.gov [NCT00989313](clinicaltrials.gov 2010a) Suchportal der WHO(WHO ICTRP 2012a)	ja	ja
WHO: World Health Organization			

Die im Anhang 4-B dokumentierte Recherchestrategie in Studienregistern wurde auch im Hinblick auf nicht randomisierte Studien zu AK durchgeführt. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) konnten keine Treffer identifiziert werden.

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-160: Studienpool – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Vehikel-kontrolliert						
PEP005 -030	Nein	Ja	Nein	Ja (LEO Pharma 2011c)	Ja clinicaltrials.gov [NCT00953732](clinicaltrials. gov 2010b) Suchportal der WHO(WHO ICTRP 2012b)	Nein
PEP005 -032	Nein	Ja	Nein	Ja (LEO Pharma 2011e)	Ja clinicaltrials.gov [NCT00989313](clinicaltrials. gov 2010a) Suchportal der WHO(WHO ICTRP 2012a)	Nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
es liegt keine aktivkontrollierte Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor						

WHO: World Health Organization
[a] Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
[b] Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
[c] Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-161: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-030	Doppelblinde, prospektive, longitudinale Beobachtungs-studie	Männliche und weibliche Patienten aus den Studien PEP005-016 und PEP005-025, die nach Abschluss dieser Studien eine vollständige Abheilung der nicht-HK/HT AK im behandelten Areal aufwiesen	Eingeschlossene Patienten nach Änderung der Einschlusskriterien: Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (n = 108) Vehikelgel (n = 9)	Keine Behandlungsphase, Beobachtung bis 12 Monate nach Abschluss der Studien PEP005-016 und PEP005-025	USA, Australien 07/2009 - 09/2010	**Primärer Endpunkt:** Rezidivrate **Sicherheitsendpunkt:** UEs
Studienbericht S.	17, 19	17	34	17	34	24, 25
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-032	Doppelblinde, prospektive, longitudinale Beobachtungs-studie	Männliche und weibliche Patienten aus der Studie PEP005-028, die nach Abschluss dieser Studie eine vollständige Abheilung der nicht-HK/HT AK im behandelten Areal aufwiesen	Eingeschlossene Patienten: Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (n = 38) Vehikelgel (n = 5)	Keine Behandlungsphase, Beobachtung bis 12 Monate nach Abschluss der Studie PEP005-028	USA 09/2009 - 10/2010	**Primärer Endpunkt:** Rezidivrate **Sicherheitsendpunkt:** UEs

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studienbericht S.	19, 21	19	35	19	35	26, 27
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 4-162: Charakterisierung der Interventionen – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ingenolmebutat Gel Gruppe**	**Vehikelgruppe**	***Nachbehandlung bei nicht vollständigem Verschwinden von Nebenwirkungen***
Studien an Gesicht und Kopfhaut:			
PEP005-030	Keine Intervention, Nachbeobachtung der Patienten mit vollständiger Abheilung aus den Studien PEP005-016 und PEP005-025	Keine Intervention, Nachbeobachtung der Patienten mit vollständiger Abheilung aus den Studien PEP005-016 und PEP005-025	Nicht relevant
Studienbericht S.	17	17	
Studien an Stamm und Extremitäten:			
PEP005-032	Keine Intervention, Nachbeobachtung der Patienten mit vollständiger Abheilung aus der Studie PEP005-028	Keine Intervention, Nachbeobachtung der Patienten mit vollständiger Abheilung aus der Studie PEP005-028	Nicht relevant
Studienbericht S.	19	19	

Tabelle 4-163: Charakterisierung der Studienpopulationen – Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w /m (%)**	**Dauer der Nachbe-obachtung Tage (SD)**	**Fitzpatrick Hauttyp Typ: n (%)**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone***	**Lokalisation der Behandlungsfläche n (%)***	**Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK n (%)**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:								
PEP005-030								
Ingenol-mebutat Gel (0,015 %)	108	63,0	23,1/76,9	351,0 (58,3)	1: 27 (25,0) 2: 43 (39,8) 3: 31 (28,7) 4: 7 (6,5) 5: 0 6: 0	4: 18 (16,7) 5: 38 (35,2) 6: 20 (18,5) 7: 22 (20,4) 8: 10 (9,3)	Gesicht: 96 (88,9) Kopfhaut: 12 (11,1)	Keine Vorbehandlung: 18 (16,7) Kryotherapie: 84 (77,8) Kürettage: 25 (23,1) Dermabrasion: 1 (0,9) Chemisches Peeling: 3 (2,8) Laserbehandlung: 2 (1,9) 5-Fluorouracil: 15 (13,9) Imiquimod: 8 (7,4) Photodynamische Therapie: 2 (1,9) Retinoide: 5 (4,6) Andere: 5 (4,6)
Vehikelgel	9	61,4	11,1/88,9	334,4 (80,6)	1: 1 (11,1) 2: 5 (55,6) 3: 3 (33,3) 4: 0 5: 0 6: 0	4: 4 (44,4) 5: 3 (33,3) 6: 2 (22,2) 7: 0 8: 0	Gesicht: 8 (88,9) Kopfhaut: 1 (11,1)	Keine Vorbehandlung: 0 Kryotherapie: 9 (100,0) Kürettage: 1 (11,1) Dermabrasion: 0 Chemisches Peeling: 0 Laserbehandlung: 0 5-Fluorouracil: 2 (22,2) Imiquimod: 3 (33,3) Photodynamische Therapie: 3 (33,3) Retinoide: 0 Andere: 1 (11,1)

Studie Gruppe	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w /m (%)**	**Dauer der Nachbe-obachtung Tage (SD)**	**Fitzpatrick Hauttyp Typ: n (%)**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone***	**Lokalisation der Behandlungsfläche n (%)***	**Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK n (%)**
Studienbericht S.	36	36	36	51	36	37	37	38
Studien an Stamm und Extremitäten:								
PEP005-032								
Ingenol-mebutat Gel (0,05 %)	38	64,6	42,1/ 57,9	357,5 (16,0)	1: 10 (26,3) 2: 12 (31,6) 3: 15 (39,5) 4: 1 (2,6) 5: 0 6: 0	4: 16 (42,1) 5: 8 (21,1) 6: 9 (23,7) 7: 0 8: 5 (13,2)	Handrücken: 6 (15,8) Arm: 23 (60,5) Schulter: 2 (5,3) Brust: 3 (7,9) Rücken: 3 (7,9) Bein: 1 (2,6)	Keine Vorbehandlung: 9 (23,7) Kryotherapie: 25 (65,8) Kürettage: 4 (10,5) Dermabrasion: 0 Chemisches Peeling: 0 Laserbehandlung: 1 (2,6) 5-Fluorouracil: 6 (15,8) Imiquimod: 3 (7,9) Diclofenac: 0 Photodynamische Therapie: 1 (2,6) Retinoide: 0 Andere: 2 (5,3)
Vehikelgel	5	67,6	40,0/ 60,0	361,4 (5,1)	1: 0 2: 3 (60,0) 3: 2 (40,0) 4: 0 5: 0 6: 0	4: 1 (20,0) 5: 2 (40,0) 6: 1 (20,0) 7: 1 (20,0) 8: 0	Handrücken: 0 Arm: 3 (60,0) Schulter: 1 (20,0) Brust: 1 (20,0) Rücken: 0 Bein: 0	Keine Vorbehandlung: 0 Kryotherapie: 4 (80,0) Kürettage: 1 (20,0) Dermabrasion: 0 Chemisches Peeling: 0 Laserbehandlung: 0 5-Fluorouracil: 1 (20,0) Imiquimod: 1 (20,0) Diclofenac: 0

Studie Gruppe	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w /m (%)**	**Dauer der Nachbe-obachtung Tage (SD)**	**Fitzpatrick Hauttyp Typ: n (%)**	**Anzahl Läsionen in der Behandlungs-zone***	**Lokalisation der Behandlungsfläche n (%)***	**Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK n (%)**
								Photodynamische Therapie: 0 Retinoide: 0 Andere: 1 (20,0)
Studienbericht S.	37	37	37	54	37	38	38	38

nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; n.a. nicht angegeben; w: weiblich; m: männlich; SD: Standardabweichung
* Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt Baseline der zugrunde liegenden Studien (für Studie PEP005-030: Studien PEP005-016 und PEP005-025 bzw. für Studie PEP005-032: Studie PEP005-028)

Zusammenfassung Studien zu Langzeitergebnissen: Studien PEP005-030 und PEP005-032:

Diese Studien waren doppelblinde, prospektive, longitudinale Beobachtungsstudien zu Patienten, die die Studien PEP005-016 und PEP005-025 bzw. PEP005-028 mit vollständiger Abheilung abgeschlossen hatten. In diesen Langzeitstudien wurde keine Studienmedikation verabreicht.
Nach Einschluss in die Langzeitstudien nahmen die Patienten an Folgevisiten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten nach Tag 57 der vorangegangenen Studie teil. Es wurden Informationen zu UEs im behandelten Hautareal und zu für dieses Areal spezifischen Begleitmedikationen und –prozeduren gesammelt. Bei jeder Visite wurde die Anzahl der AK dokumentiert und dadurch die Rezidivrate bestimmt. Informationen zu interkurrenten Erkrankungen, immunsuppressiven Therapien und Behandlungen mit Agenzien, die bekanntermaßen AK beeinflussen, wurden zusätzlich gesammelt.
Insgesamt wurden 160 männliche und weibliche Patienten (117 in der Studie PEP005-030 und 43 in der Studie PEP005-032) aus Zentren in den USA und Australien ausgewertet.
Die Baselinecharakteristika aus beiden Studien wie Alter, Geschlecht, mittlere Dauer des Bestehens der nicht-HK/HT AK, Fitzpatrick Hauttyp, Anzahl Läsionen im Behandlungsfeld, Lokalisation der Behandlungsfläche und Vorbehandlung der nicht-HK/HT AK waren vergleichbar.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**	**Verblindung**		**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**
			Patient	**Behandler**		
Studien an Gesicht und Kopfhaut:						
PEP005-030	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Studien an Stamm und Extremitäten:						
PEP005-032	ja	ja	ja	ja	nein	nein

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

In der folgenden Tabelle werden nur Endpunkte erfasst, die nicht schon durch Studien eines höherwertigen Evidenzlevels (RCTs) dargestellt wurden.

Tabelle 4-165: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Nicht-RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Rezidivrate**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-030	ja
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-032	ja
UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

4.3.2.2.3.1 Rezidivrate – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-166: Operationalisierung des Endpunkts Rezidivrate

Studie	**Operationalisierung**
Studien an Gesicht und Kopfhaut:	
PEP005-030	Die Anzahl der AK Läsionen sollte wenn möglich vom selben Dermatologen durchgeführt werden, wie in den zugrunde liegenden Studien (PEP005-016 und PEP005-025). Die klinische Evaluation der AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und an den Visiten zu den Zeitpunkten 3, 6, 9 und 12 Monate vorgenommen. Die Lokalisation wurde mittels eines Dias dokumentiert und mit den vorherigen Visiten abgeglichen. Klinisch sichtbare AK Läsionen wurden gezählt und im CRF dokumentiert. Wiederauftreten und die Zeit bis zum Wiederauftreten von AK Läsionen im Behandlungsbereich wurden evaluiert. Als Rezidiv von AK Läsionen wurde jegliche identifizierte AK Läsion im ausgewählten Behandlungsbereich von Patienten definiert, die in den Studien PEP005-016 und PEP005-025 vollständige Abheilung an Tag 57 erreicht hatten.
Studienbericht S.	22, 24
Studien an Stamm und Extremitäten:	
PEP005-032	Die Anzahl der AK Läsionen sollte wenn möglich vom selben Dermatologen durchgeführt werden, wie in der zugrunde liegenden Studie (PEP005-028). Die klinische Evaluation der AK Läsionen wurde zum Zeitpunkt Tag 1 und an den Visiten zu den Zeitpunkten 3, 6, 9 und 12 Monate vorgenommen. Die Lokalisation wurde mittels eines Dias dokumentiert und mit den vorherigen Visiten abgeglichen. Klinisch sichtbare AK

Studie	Operationalisierung
	Läsionen wurden gezählt und im CRF dokumentiert. Wiederauftreten und die Zeit bis zum Wiederauftreten von AK Läsionen im Behandlungsbereich wurden evaluiert. Als Rezidiv von AK Läsionen wurde jegliche identifizierte AK Läsion im ausgewählten Behandlungsbereich von Patienten definiert, die in der Studie PEP005-028 vollständige Abheilung an Tag 57 erreicht hatten.
Studienbericht S.	24, 26-27
AK: Aktinische Keratosen; CRF: Datenerfassungsbogen (*case report form*)	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-167: Verzerrungsaspekte für Rezidivrate – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
Studien an Gesicht und Kopfhaut:				
PEP005-030	ja	ja	nein	nein
Studien an Stamm und Extremitäten:				
PEP005-032	ja	ja	nein	nein
ITT: Intention to treat				

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Tabelle 4-168: Angaben zur Studie PEP005-030 gemäß TREND-Statement

Item	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
-	**Ergebnisse**		Studien-bericht
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle), Protokollabweichungen	Patientenfluss (siehe auch Abbildung 4-9): Es wurden 465 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 348 nach Protokolländerung wieder ausgeschlossen wurden, da sie in den Vorgängerstudien PEP005-016 und PEP005-025 keine vollständige Abheilung an Tag 57 erreichten. Von den 117 resultierenden Patienten gehörten 108 zur Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 9 zur Vehikelgruppe. Alle 117 eingeschlossenen Patienten wurden im Anschluss analysiert. Aus der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe zogen 5 ihre Einwilligung zurück, 2 waren Protokollverletzer und einer war lost-to-follow-up. 100 schlossen die Studie wie geplant ab. Aus der Vehikelgruppe zog ein Patient seine Einwilligung zurück, 8 schlossen die Studie wie geplant ab. Protokollabweichungen: Insgesamt wichen 18 Patienten ein- oder mehrmals vom Protokoll ab. Bei 16 Patienten wurden diese Abweichungen als gering eingestuft und beinhalteten meistens das nicht markieren der Behandlungsfläche vor Aufnahme der Fotografie, so dass auf den Aufnahmen keine visuelle Dokumentation der ausgewählten Behandlungsfläche zu sehen war. Bei 2 Patienten wurde die Abweichung als größer eingestuft (beide Patienten bekamen Behandlungen, die auf die Behandlungsfläche Auswirkungen haben könnten) und wurden daher aus der Studie ausgeschlossen. Beide hatten keine neuen oder wiederauftretenden AK Läsionen, aber der Zielbereich für die Behandlung überlappte mit der Behandlungsfläche.	S. 34, 35
13	Rekrutierung	Juli 2009 (erster eingeschlossener Patient) bis September 2010 (letzter Patient schloss 12-Monatsvisite ab). Mittlere Follow-up Dauer war 349,8 Tage, die Spannbreite war 76 bis 400 Tage.	S. 34
14	Baseline Daten	Für eine detaillierte Aufstellung der Baseline Charakteristika siehe Tabelle 4-163. Die Anzahl der lost to follow up Patienten ist zu klein, um einen Vergleich zu den verbleibenden Patienten durchzuführen.	
15	Äquivalenz der Gruppen an Baseline	Siehe Tabelle 4-163. Statistische Tests sind aufgrund der kleinen Fallzahl der Vehikelgruppe nicht aussagekräftig.	
16	Anzahl analysierter Patienten	Alle 117 eingeschlossenen Patienten mit vollständiger Abheilung an Tag 57 der Vorgängerstudien PEP005-016 und PEP005-025 wurden analysiert (108 in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 9 in der Vehikelgruppe). Es	S. 28, 36

Item	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		wurden nur Patienten für die Analyse zum Wiederauftreten von Läsionen berücksichtigt, die an Tag 57 in den Studien PEP005-016 oder PEP005-025 vollständige Abheilung erreicht hatten. Alle Patienten, die keine vollständige Abheilung erreicht hatten, wurden nach Protokolländerung wieder aus der Studie ausgeschlossen.	
17	Ergebnis und Bewertung	Es wurden keine Hypothesen in dieser Beobachtungsstudie getestet. Für detaillierte Ergebnisse siehe Tabelle 4-169.	S. 28
18	Weitere Analysen	Das Rezidivrate von AK Läsionen wurde exploratorisch für die Lokalisation der Behandlung und folgende Subgruppen berechnet: geografische Lokalisation, Fitzpatrick Hauttyp, Geschlecht, Altersgruppe und Läsionsanzahl an Baseline.	S. 41
19	UEs	Während der 12 Monate des Follow-up hatte 1 Patient aus der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und kein Patient aus der Vehikelgruppe ein UE innerhalb der Behandlungsfläche. Der Patient war in der Studie PEP005-025 im Gesicht mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) behandelt worden. An Tag 271 hatte er einen leichten Sonnenbrand, der nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand.	S. 45
AK: Aktinische Keratosen; UE: unerwünschtes Ereignis			

Patientenfluss (Item 12):

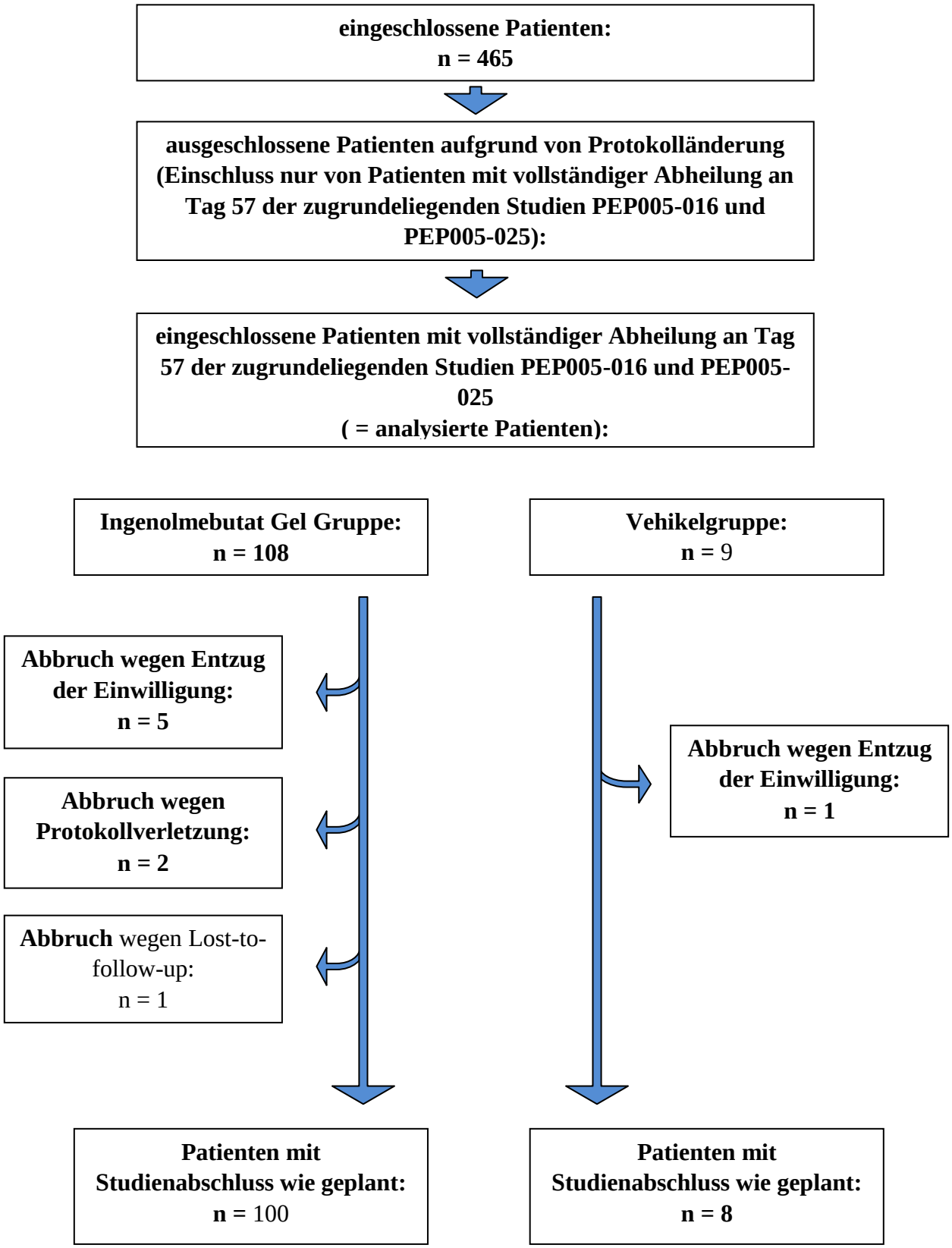


Abbildung 4-9: Flow-Chart zur Studie PEP005-030

Tabelle 4-169: Ergebnisse für Rezidivrate aus Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Gesicht und Kopfhaut)

Studie		**Gesamt**		**Gesicht**		**Kopfhaut**	
		N	**KM [95 %-KI]**	**N**	**KM [95 %-KI]**	**N**	**KM [95 %-KI]**
PEP005-030							
FU 3 Monate	Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	107	16,8 [9,7; 23,9]	95	15,8 [8,5; 23,1]	12	25,0 [0,5; 49,5]
	Vehikelgel	9	44,4 [12,0; 76,9]	8	50,0 [15,4; 84,6]	1	0
FU 6 Monate	Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	86	33,3 [24,2; 42,3]	78	32,0 [22,5; 41,4]	8	43,8 [14,7; 72,8]
	Vehikelgel	4	58,3 [24,4; 92,2]	3	50,0 [15,4; 84,6]	1	100,0 [100,0; 100,0]
FU 9 Monate	Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	68	46,0 [36,4; 55,6]	62	45,1 [35,0; 55,3]	6	53,1 [23,7; 82,6]
	Vehikelgel	3	72,2 [40,5; 103,9]	3	66,7 [31,4; 102,0]	0	100,0 [100,0; 100,0]
FU 12 Monate	Ingenolmebutat Gel (0,015 %)	55	53,9 [44,3; 63,5]	50	52,8 [42,6; 63,0]	5	62,5 [33,8; 91,2]
	Vehikelgel	2	72,2 [40,5; 103,9]	2	66,7 [31,4; 102,0]	0	100,0 [100,0; 100,0]
		Studienbericht S. 40					

KM: Kaplan-Meier Misserfolgsrate (≙100 – Kaplan-Meier-Schätzer) am Zielstudientag der Visite ausgedrückt als Prozentsatz; FU: Follow-up

Nach 12 Monaten hatten 53,9 % der Patienten in der Ingenolmebutat Gruppe (N = 108) und 72,2 % der Patienten der Vehikelgelgruppe (N = 9) mindestens eine neue oder wiederauftretende AK Läsion im Behandlungsfeld.

Stratifiziert nach Lokalisation lag nach 12 Monaten die Rezidivrate der Patienten mit AK Läsionen im Gesicht in der Ingenolmebutat Gruppe bei 52,8 % (N = 96) und bei 66,7 % bei Patienten der Vehikelgelgruppe (N = 8). Die Rezidivrate auf der Kopfhaut lag bei 62,5 % bei Patienten in der Ingenolmebutat Gruppe (N = 12) und bei 100 % bei Patienten der Vehikelgelgruppe (N = 1).

Tabelle 4-170: Angaben zur Studie PEP005-032 gemäß TREND-Statement

Item	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
-	**Ergebnisse**		Studien-bericht
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle), Protokollabweichungen	Patientenfluss (siehe auch Abbildung 4-10): Es wurden 43 Patienten in die Studie eingeschlossen, Von diesen gehörten 38 zur Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe und 5 zur Vehikelgruppe. Alle 43 eingeschlossenen Patienten wurden im Anschluss analysiert. Aus der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe brach einer die Studie wegen Umzugs ab. 37 schlossen die Studie wie geplant ab. Aus der Vehikelgruppe schlossen alle Patienten die Studie wie geplant ab. Protokollabweichungen: Insgesamt wichen 14 Patienten ein- oder mehrmals vom Protokoll ab. Bei allen Patienten wurden diese Abweichungen als gering eingestuft und beinhalteten Folgendes: der Zeitpunkt des Einschlusses lag außerhalb des im Protokoll festgelegten Zeitfensters, die Folgevisite lag außerhalb des im Protokoll festgelegten Zeitfensters oder die Patienteneinwilligung kam spät.	S. 35, 36
13	Rekrutierung	September 2009 (erster eingeschlossener Patient) bis Oktober 2010 (letzter Patient schloss 12-Monatsvisite ab). Mittlere Follow-up Dauer war 358,0 Tage, die Spannbreite war 284 bis 378 Tage.	S. 34
14	Baseline Daten	Für eine detaillierte Aufstellung der Baseline Charakteristika siehe Tabelle 4-163. Die Anzahl der lost to follow up Patienten ist zu klein, um einen Vergleich zu den verbleibenden Patienten durchzuführen.	
15	Äquivalenz der Gruppen an Baseline	Siehe Tabelle 4-163. Statistische Tests sind aufgrund der kleinen Fallzahl der Vehikelgruppe nicht aussagekräftig.	
16	Anzahl analysierter Patienten	Alle 43 eingeschlossenen Patienten wurden analysiert (38 in der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe und 5 in der Vehikelgruppe). Das ITT Prinzip wurde hierdurch gewahrt.	S. 36

Item	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
17	Ergebnis und Bewertung	Es wurden keine Hypothesen in dieser Beobachtungsstudie getestet. Für detaillierte Ergebnisse siehe Tabelle 4-171.	S. 30
18	Weitere Analysen	Das Rezidivrate von AK Läsionen wurde exploratorisch für die Lokalisation der Behandlung und folgende Subgruppen berechnet: geografische Lokalisation, Fitzpatrick Hauttyp, Geschlecht, Altersgruppe und Läsionsanzahl an Baseline.	S. 42
19	UEs	Während der 12 Monate des Follow-up hatte 1 Patient aus der Ingenolmebutat Gel (0,05 %) Gruppe und kein Patient aus der Vehikelgruppe ein UE innerhalb der Behandlungsfläche. Der Patient war in der Studie PEP005-028 am Arm mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) behandelt worden. An Tag 251 hatte er einen leichten Ausschlag an beiden Unterarmen, der nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand.	S. 47
AK: Aktinische Keratosen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ITT: Intention to treat			

Patientenfluss (Item 12):

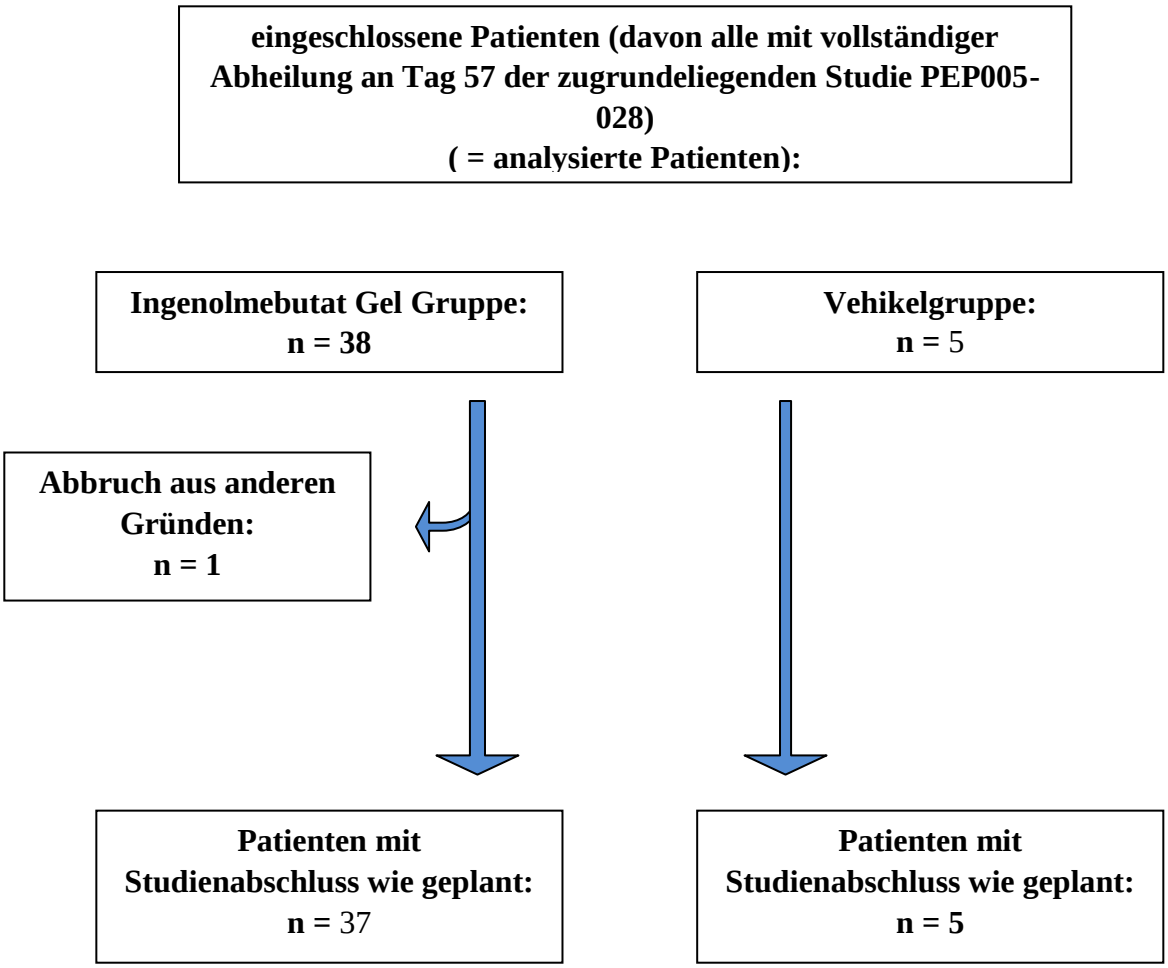


Abbildung 4-10: Flow-Chart zur Studie PEP005-032

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Rezidivrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien an Stamm und Extremitäten)

Studie		**alle anatomischen Stellen**		**Arm**		**Handrücken**		**Brust**		**Andere**	
		N	**KM [95 %-KI]**	**N**	**KM [95 %-KI]**	**N**	**KM [95 %-KI]**	**N**	**KM [95 %-KI]**	**N**	**KM [95 %-KI]**
PEP005-032											
FU 3 Monate	Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	38	13,2 [2,4; 23,9]	23	8,7 [0,0; 20,2]	6	16,7 [0,0; 46,5]	3	0	6	33,3 [0,0; 71,1]
	Vehikelgel	5	40,0 [0,0; 82,9]	3	66,7 [13,3; 100,0]	-	-	1	0	1	0
FU 6 Monate	Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	33	31,6 [16,8; 46,4]	21	30,4 [11,6; 49,2]	5	50,0 [10,0; 90,0]	3	0	4	33,3 [0,0; 71,1]
	Vehikelgel	3	60,0 [17,1; 100,0]	1	66,7 [13,3; 100,0]	-	-	1	0	1	0
FU 9 Monate	Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	26	42,1 [26,4; 57,8]	16	39,1 [19,2; 59,1]	3	83,3 [53,5; 100,0]	3	0	4	33,3 [0,0; 71,1]
	Vehikelgel	2	60,0 [17,1; 100,0]	1	66,7 [13,3; 100,0]	-	-	1	100,0 [100,0; 100,0]	1	0
FU 12 Monate	Ingenolmebutat Gel (0,05 %)	22	50,0 [34,1; 65,9]	14	47,8 [27,4; 68,2]	1	83,3 [53,5; 100,0]	3	0	4	50,0 [10,0; 90,0]
	Vehikelgel	2	80,0 [44,9; 100,0]	1	100,0 [100,0; 100,0]	-	-	1	100,0 [100,0; 100,0]	1	0
		Studienbericht S. 41									

KM: Kaplan-Meier Misserfolgsrate (≙100 – Kaplan-Meier-Schätzer) am Zielstudientag der Visite ausgedrückt als Prozentsatz; FU: Follow-up

Nach 12 Monaten hatten 50 % der Patienten in der Ingenolmebutat Gruppe (N = 38) und 80 % der Patienten der Vehikelgelgruppe (N = 5) mindestens eine neue oder wiederauftretende AK Läsion im Behandlungsfeld.

Stratifiziert nach Lokalisation lag nach 12 Monaten die Rezidivrate der Patienten mit AK Läsionen am Arm in der Ingenolmebutat Gruppe bei 47,8 % (N = 23) und bei 100 % bei Patienten der Vehikelgelgruppe (N = 3). Die Rezidivraten der Patienten mit AK Läsionen in anderen Lokalisationen (Handrücken, Brust, Rücken, Schulter oder Bein) reichen von 0 bis 83,3 % für Patienten der Ingenolmebutatgruppe und von 0 bis 100 % für Patienten der Vehikelgelgruppe, jedoch sind in jeder Gruppe nur so wenig Patienten, dass diese Ergebnisse nicht sehr aussagekräftig erscheinen.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Tabelle 4-172: Rezidivrate zum Zeitpunkt 12 Monate aus nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Subgruppen

Studie	Subgruppe	Ingenolmebutat Gel Gruppe [%(n)]	Vehikelgruppe [%(n)]
Studien an Gesicht und Kopfhaut:			
PEP005-030			
	Behandlungsbereich		
	Gesicht	52,8 (n = 96)	66,7 (n = 8)
	Kopfhaut	62,5 (n = 12)	100,0 (n = 1)
	Geographische Region		
	USA	54,6 (n = 101)	72,2 (n = 9)
	Australien	42,9 (n = 7)	NA
	Altersgruppe		
	< 65 Jahre	64,7 (n = 59)	77,8 (n = 6)
	≥ 65 Jahre	41,5 (n = 49)	66,7 (n = 3)
	Geschlecht		
	Männlich	52,1 (n = 83)	68,8 (n = 8)
	Weiblich	59,6 (n = 25)	100,0 (n = 1)
	Fitzpatrick Hauttyp		
	I / II	48,2 (n = 70)	55,6 (n = 6)
	III / IV / V / VI	64,2 (n = 38)	100,0 (n = 3)
	Anzahl Läsionen bei Baseline		
	4, 5 oder 6	51,6 (n = 76)	72,2 (n = 9)
	7 oder 8	59,5 (n = 32)	NA

Studie	Subgruppe	Ingenolmebutat Gel Gruppe [%(n)]	Vehikelgruppe [%(n)]
Studienbericht S. 41			
Studien an Stamm und Extremitäten:			
PEP005-032			
	Behandlungsbereich		
	Arm	47,8 (n = 23)	100,0 (n = 3)
	Handrücken	83,3 (n = 6)	NA (n = 0)
	Brust	0,0 (n = 3)	100,0 (n = 1)
	Bein, Rücken, Schulter	50,0 (n = 6)	0,0 (n = 1)
	Altersgruppe		
	< 65 Jahre	42,9 (n = 21)	100,0 (n = 1)
	≥ 65 Jahre	58,8 (n = 17)	75,0 (n = 4)
	Geschlecht		
	Männlich	54,5 (n = 22)	66,7 (n = 3)
	Weiblich	43,8 (n = 16)	100,0 (n = 2)
	Fitzpatrick Hauttyp		
	I / II	54,5 (n = 22)	66,7 (n = 3)
	III / IV / V / VI	43,8 (n = 16)	100,0 (n = 2)
	Anzahl Läsionen bei Baseline		
	4, 5 oder 6	54,5 (n = 33)	75,0 (n = 4)
	7 oder 8	20,0 (n = 5)	100,0 (n = 1)
Studienbericht S. 43			
NA: keine Patienten in der Subgruppe Die Rezidivrate ist die Kaplan-Meier Misserfolgsrate (≙100 – Kaplan-Meier-Schätzer) am Zielstudientag der Visite ausgedrückt als Prozentsatz.			

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen entsprechen den Ergebnissen der Gesamtrezidivraten.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht relevant.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht relevant.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 **< Endpunkt xxx > – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-173: Operationalisierung von < Endpunkt xxx >

Studie	Operationalisierung
< Studie 1 >	Nicht relevant.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht relevant.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht relevant.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Nachweise zur Zusatznutzenbewertung von Ingenolmebutat Gel im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) basieren auf einem indirekten Vehikel-adjustierten Vergleich aus doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien und aus den Studienberichten direkt abgeleiteten Vergleichen. Zunächst sollen die Studien der jeweiligen Vergleichsarme zusammenfassend beurteilt werden.
Die Ergebnisse zu Ingenolmebutat Gel (0,015 % oder 0,05 %) basieren auf den Studien PEP005-015/ PEP005-016/ PEP005-025 bzw. PEP005-014/ PEP005-028. Hier handelt es sich um hochqualitative Studien, mit niedrigem endpunktübergreifendem und für alle Endpunkte endpunktspezifischem Verzerrungspotential. Es wurden nur patientenrelevante Endpunkte zu AK in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Ergänzend wurden Hinweise auf Langzeitauswirkungen der Wirksamkeitsendpunkte im Hinblick auf SCC aus Publikationen dargestellt. Die Validität aller aufgeführten Endpunkte ist gegeben. Die Evidenz der Studien ist auf dem Level Ib einzustufen. Da gepoolte Analysen aus je mindestens 2 RCTs vorliegen, die ein höheres Evidenzlevel aufweisen als Meta-Analysen, und zusätzlich Meta-Analysen gerechnet wurden, in den Fällen, in denen keine gepoolten Ergebnisse vorlagen, sind die Ergebnisse zu Ingenolmebutat Gel insgesamt auf dem Level Ia einzustufen.
Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen ist daher unter Berücksichtigung der Aspekte Studienqualität, Validität der herangezogenen Endpunkte, sowie der Evidenzstufe Ia als sehr hoch einzuschätzen. Zusätzlich lassen die kurze Anwendungsdauer und die Vorteile der einmal täglichen Applikation eines gelbasierten Wirkstoffes eine hohe Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Behandlungssituation im klinischen Alltag erwarten.
Die Ergebnisse zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) basieren auf den Studien CT1101-03, CT1101-04 und CT1101-07. Hier handelt es sich um Studien, mit hohem endpunktübergreifendem und für alle Endpunkte endpunktspezifischem Verzerrungspotential.
Die meisten Kriterien für die Einstufung eines hohen Verzerrungspotentials beruhen auf nicht ausschließbaren Unklarheiten aufgrund von Informationsmangels und nicht auf Belegen zu verzerrten Ergebnissen. Durch die Darstellung der FDA und durch ihre Reanalyse der primären Endpunktergebnisse nach anerkannten Kriterien ergibt sich das Bild, dass die Unklarheiten jedoch gering sind bzw. die Aussagen der Studien sich grundsätzlich nicht verändern, d.h. relevant verzerrt sind. Die FDA kommt auch zu diesem Urteil und nennt die Daten insgesamt sehr robust. Daher wird die Studienqualität trotz des hohen Verzerrungspotentials als befriedigend anstatt gering eingestuft.
Es wurden ebenfalls nur patientenrelevante Endpunkte zu AK in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Validität aller aufgeführten Endpunkte ist daher gegeben. Die Evidenz der Studien ist auf dem Level Ib einzustufen.

Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen ist daher unter Berücksichtigung der Aspekte Studienqualität, Validität der herangezogenen Endpunkte, sowie der Evidenzstufe Ib als hoch einzuschätzen.

Da die Durchführung doppelt verblindeter Vergleichsstudien mit geringem Verzerrungspotential mit derzeit auf dem Markt befindlichen Therapieoptionen schwierig ist, wurde für den Vergleich auf hochwertige, doppelt verblindete, Vehikel-kontrollierte Studien zu Ingenolmebutat und für die Vergleichstherapie auf die hochwertigsten, verfügbaren Studien zurückgegriffen (detaillierte Bewertung siehe oben). Ein indirekter Vergleich auf der Basis von doppelt verblindeten RCTs erscheint entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA als sehr relevant und als Nachweis der bestmöglichen Evidenzstufe für die Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat Gel.

Ein Konsensus über den Evidenzgrad eines indirekten Vergleiches randomisierter Studien liegt bislang nicht vor. Wegen der generellen größeren Unsicherheit eines indirekten Vergleiches im Vergleich zu direkten Vergleichsstudien, ist die Evidenzstufe für die aus dem indirekten Vergleich abgeleiteten Schlussfolgerungen und damit auch die Aussagekraft dieser Auswertung insgesamt geringer als Ib einzuschätzen.

Zusätzlich werden weitere Informationen zu Rezidivraten aus 2 vergleichenden Follow-Up Studien von RCTs gewonnen, die auf den 3 hoch qualitativen Zulassungsstudien (PEP005-016/ PEP005-025 und PEP005-028) für Ingenolmebutat Gel basieren: PEP005-030 und PEP005-032. Diese sind nicht randomisiert, weil sie die Patienten aus den Zulassungsstudien weiterverfolgen, die nach Abschluss eine vollständige Abheilung erreicht hatten. Sie erfüllen ansonsten aber jedes Kriterium von hochwertigen Studien sowohl auf endpunktübergreifendem als auch auf endpunktspezifischem Niveau. Der Endpunkt Rezidivrate ist patientenrelevant und daher valide. Das Evidenzlevel liegt bei IIa. Daher ist die Qualität und Ergebnissicherheit hier ebenfalls als hoch einzustufen.

Zusammenfassend ergibt sich aus 5 Studien mit hoher Ergebnissicherheit, 3 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit und dem indirekten Vergleich sowie zusätzlich 2 Studien mit hoher Ergebnissicherheit die Aussagekraft eines Hinweises auf einen Zusatznutzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Ergebnisse der Analyse zeigen sowohl den medizinischen Nutzen für Ingenolmebutat Gel als auch einen medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3%). Entsprechend der Vorgaben ist für jeden Endpunkt die Bewertung beschrieben worden, auf der die übergreifende Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert. Zur objektivierbaren Quantifizierung des Zusatznutzens wurde - soweit für die jeweiligen Endpunkte bereits festgelegt - der in der zuvor veröffentlichten Nutzenbewertung von Ticagrelor gemäß § 35a SGB V veröffentliche Algorithmus verwendet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011b). Auf Ebene der einzelnen Endpunkte ergibt sich Folgendes:

Morbiditätskritieren:

Die Morbiditätskriterien wurden im Folgenden danach gruppiert, ob sie krankheitsbedingt oder therapiebedingt waren.

Krankheitsbedingte Morbiditätskriterien:

Vollständige Abheilungsrate, partielle Abheilungsrate und prozentuale Veränderung der Anzahl der AK Läsionen

Für die Endpunkte vollständige Abheilungsrate und partielle Abheilungsrate konnte anhand des indirekten Vergleichs kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionen nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit ist daher gemessen an diesen beiden Endpunkten als vergleichbar einzustufen. Für den Endpunkt prozentuale Veränderung der Anzahl der AK Läsionen konnte aufgrund unzureichender Daten zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) kein indirekter Vergleich berechnet und dementsprechend keine Aussage über einen Zusatznutzen getroffen werden.

Verkürzung der Krankheitsdauer, operationalisiert durch die kurze Anwendungsdauer und die kürzere Abheilungsdauer für Patienten mit vollständiger Abheilung

In der Auswertung der Patienten, die an Gesicht und Kopfhaut behandelt wurden ist die Rate aller Patienten, die mit Ingenolmebutat Gel therapiert wurden und die am Tag 57 nach Behandlungsbeginn den Endpunkt vollständige Abheilung erreicht hatten 1,8 mal höher als die Rate der Patienten, die mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) diesen Endpunkt am Tag 57 erreicht hatten. Bei Patienten, die an Stamm und Extremitäten behandelt wurden, ist sie 2,4 mal besser. In der Gesamtauswertung ist sie 2,1 mal höher.
Wird die Abheilungsrate in einen zeitlichen Bezug gesetzt, zeigt sich – unter der Annahme einer aus medizinischer Sicht plausiblen, konstanten Abheilungsrate – dass mehr als doppelt so viele Patienten (2,1) mit Ingenolmebutat Gel eine vollständige Abheilung nach 57 Tagen erreichen als mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %). Zu beachten ist hier, wie bereits unter dem Endpunkt vollständige Abheilung erwähnt, dass Patienten unter Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) an Tag 120 im Vergleich zu Patienten unter Behandlung mit Ingenolmebutat Gel an Tag 57 keine signifikant höhere Abheilung erreichen. Unterstützend wird betont, dass zum Zeitpunkt der mittleren Dauer des Therapieerfolgs für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (zwischen Tag 62 und 74) für die Behandlung an Gesicht und Kopfhaut erst ca. 25,3 % bzw. 13,0 % der Patienten für die Behandlung an Stamm und Extremitäten vollständige Abheilung erreicht haben, während bei Behandlung mit Ingenolmebutat Gel ca. 43,0 % bzw. 30,1 % Patienten schon bei Tag 57 vollständige Abheilung erreicht haben.
Für den Endpunkt Abheilungsdauer und daraus folgend Verkürzung der Krankheitsdauer ab Therapiebeginn ergibt sich für alle Gruppen ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Interventionsbezogener Aufwand: Anwendungsdauer

Ingenolmebutat Gel zeichnet sich gegenüber allen anderen zugelassenen, topischen Behandlungsoptionen für AK, die durch die Patienten selbst appliziert werden können, durch eine sehr kurze Dauer der medikamentösen Intervention (Anwendungsdauer) aus. Für Patienten, die im Gesicht oder auf der Kopfhaut behandelt werden, ist diese 20 bis 30-fach kürzer im Vergleich zur Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäue Gel (3 %), für Patienten, die an Stamm oder Extremitäten behandelt werden, ist sie 30 bis 45-fach kürzer. Dies geht einher mit einer entsprechend kurzen und geringen Substanzbelastung der Patienten. Eine kurze Anwendungsdauer wirkt sich positiv auf die Adhärenz des Patienten aus (Chren 2001; World Health Organisation 2003). Adhärenz und Persistenz im klinischen Alltag sind deutlich geringer als in klinischen Studien wie Studien im Bereich der antihypertensiven Medikation (Cardinal 2004) und der oralen Krebstherapie zeigen (Hohneker 2011). Es ist davon auszugehen, dass die Diskrepanz zwischen den klinischen Studiendaten und der tatsächlich zu erwartenden Adhärenz unter Bedingungen des Praxisalltags für eine Therapie mit einer langen Anwendungsdauer größer ist als bei einer sehr kurzen Anwendungsdauer von 2 oder 3 Tagen wie bei Ingenolmebutat Gel. Eine schlechtere Adhärenz in der Anwendung ist für topische

Therapien, wie beispielsweise für die Aknetherapie beschrieben, mit einer geringeren Wirksamkeit assoziiert (Yentzer 2010) und führt damit zu einer schlechteren Abheilungsrate.
Für den Endpunkt Anwendungsdauer ergibt sich für alle Gruppen ein erheblicher patientenrelevanter Zusatznutzen.

Rezidivrate, definiert als die Anzahl Patienten, bei denen nach einer vollständigen Abheilung der behandelten AK Läsionen ein Wiederauftreten von AK Läsionen im Behandlungsfeld zu beobachten war

Für den Endpunkt Rezidivrate kann aufgrund von fehlenden vergleichbaren Daten zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) kein indirekter Vergleich gerechnet und dementsprechend keine Aussage über einen Zusatznutzen getroffen werden. Im Vergleich zu Vehikel lässt sich folgendes feststellen:

Wird durch die Behandlung der nicht-HK/HT AK mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) an Gesicht und Kopfhaut vollständige Abheilung erreicht, treten nachfolgend bei ca. 20 % weniger Patienten (53,9 % für Ingenolmebutat Gel versus 72,2 % für Vehikelgel) innerhalb 12 Monaten wieder AK auf, als wenn diese Abheilung ursprünglich durch die Behandlung mit Vehikelgel alleine erreicht wurde. Bei der Behandlung an Stamm und Extremitäten haben sogar ca. 30 % weniger Patienten (50,0 % für Ingenolmebutat Gel versus 80,0 % für Vehikelgel) nach 12 Monaten wiederauftretende AKs.
Es ergibt sich ein patientenrelevanter Nutzen für Ingenolmebutat Gel im Vergleich zum Vehikel.

Therapiebedingte Morbiditätskriterien:

Unerwünschte Ereignisse (enthalten die Gesamtrate der UEs, die Rate therapiebedingter UEs, die Gesamtrate SUEs sowie die Rate der Therapieabbrüche aufgrund UEs)

UEs:
Der Endpunkt UEs ist durch die unterschiedliche Darstellung zwischen den Studien zu Ingenolmebutat Gel, in denen UEs und LSRs getrennt und anders dargestellt werden, und den Studien zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), in denen beides nicht getrennt dargestellt wird, nicht vergleichbar. Daher kann hier weder eine Aussage über einen Zusatznutzen noch eine Aussage über einen größeren Schaden für Ingenolmebutat Gel getroffen werden.

SUEs:
In der Auswertung für die Patienten mit AK an Gesicht und Kopfhaut ergibt sich ein RR für SUEs von 0,29 und für die Patienten mit AK an Stamm und Extremitäten von 0,33. In der Gesamtauswertung aller Patienten ergibt sich ein RR für ein SUE von 0,34. Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen wird die statistische Signifikanz zwar nicht erreicht, aber es besteht ein

Effekt eines 3-fach geringeren Risikos für SUEs. Dies weist auf eine hohe Patientenrelevanz hin, obwohl die statistische Signifikanz aufgrund geringer Fallzahlen nicht erreicht wird. Die Einschätzung wird von Gardner und Altman unterstützt, die gezeigt haben, dass in klinischen Studien auch große Unterschiede bei einer zu geringen Fallzahl nicht signifikant werden (Gardner 1986). Sie weisen des Weiteren darauf hin, dass die medizinische Relevanz, genauer die Bedeutung für die Behandlung, in der Größe des Therapieeffekts liegt, und die statistische Signifikanz für den Untersucher in einer klinischen Studie keine vorrangige Priorität haben sollte.
Für den Endpunkt SUEs ergibt sich nach dem indirekten Vergleich für alle ausgewerteten Gruppen ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Therapieabbrüche aufgrund behandlungsbedingter UEs:

Bei den Therapieabbruchraten zeigt sich im indirekten Vergleich in den Gruppen der Lokalisation an Gesicht und Kopfhaut bzw. an Stamm und Extremitäten ein Effekt zugunsten von Ingenolmebutat Gel versus Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), der aufgrund der relativ geringen Ereignisraten das Signifikanzniveau auf Basis des 95 % Konfidenzintervalls knapp verfehlt (Gesicht und Kopfhaut RR: 0,03; KI: 1,11 und Stamm und Extremitäten RR: 0,03; KI: 2,25). In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Durchführung der Studien nicht für die Identifikation eines statistisch signifikanten Effekts für diesen Endpunkt gepowert wurde, und dass daher die Konfidenzintervalle aufgrund der kleinen Fallzahl so hoch ausfallen. Hier gilt - wie bereits beschrieben – die Argumentation Gardners, dass in klinischen Studien auch große Unterschiede bei einer zu geringen Fallzahl nicht signifikant werden (Gardner 1986). Der Effekt ist jedoch so ausgeprägt, dass er dennoch als beträchtlich eingestuft werden kann. Auch hier wird darauf hingewiesen, dass die Bedeutung für die Behandlung in der Größe des Unterschieds im Therapieeffekt liegt (für diesen Endpunkt erheblich), und die statistische Signifikanz hier als zweitrangig bewertet werden kann. In der Gesamtbewertung aller Lokalisationen wird darum der Unterschied aufgrund der höheren Stichprobengröße statistisch signifikant und untermauert damit den Effekt in den Gruppen der Lokalisation an Gesicht und Kopfhaut bzw. an Stamm und Extremitäten: RR: 0,015 KI: 0,48.
Somit ergibt sich für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund behandlungsbedingter UEs nach dem indirekten Vergleich für alle ausgewerteten Gruppen ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Des Weiteren ist davon auszugehen, dass diese enorme Diskrepanz zwischen den Therapieabbruchraten unter den Bedingungen des Praxisalltags nach Zulassung einen Effekt auf die Wirksamkeit und damit auf die tatsächlichen Abheilungsraten haben wird. Schon unter den Bedingungen einer klinischen Studie ist die Therapieabbruchrate bei Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) sehr viel höher. Es wurde für verschiedene orale Krebsmedikamente (Hohneker 2011) und in der Medikation gegen Bluthochdruck (Cardinal 2004) gezeigt, dass die Persistenz im „Real-world setting“ geringer war als in klinischen Studien. Insbesondere bei der Krebstherapie kann man von einer hohen Motivation ausgehen, die Medikamente wie vorgeschrieben einzunehmen, dennoch ergab sich dieser Effekt. Es ist daher bei der topischen Therapie dermatologischer Erkrankungen davon auszugehen, dass sich dies vor allem bei einer langen Anwendungsdauer und der zweimal täglichen Anwendung wie bei Diclofenac-

Hyaluronsäure Gel (3 %) bestätigt. Für die Adhärenz konnte der entsprechende Effekt auch für die topisch anzuwendende Medikation gezeigt werden: ein topisch anzuwendendes Produkt mit einer sehr langen Anwendungsdauer zeigt unter realen Bedingungen eine schlechtere Adhärenz, damit eine geringere Wirksamkeit (World Health Organisation 2003; Chren 2001; Yentzer 2010) und auf diese Weise eine schlechtere Abheilung.
Der patientenrelevante Zusatznutzen für die Anwendung nach Zulassung für diesen Aspekt ist zurzeit nicht quantifizierbar, wird aber als mindestens gering bis beträchtlich eingeschätzt.

Lokale Hautreaktionen (LSRs) und lokale Nebenwirkungen der Haut: Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung

In den Studien zu Ingenolmebutat Gel wurde der neu entwickelte LSR-Score und in den Studien zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) die ETRS/AIS Scores verwendet. Der LSR-Score und die ETRS/AIS Scores dienen der Beurteilung von lokalen Hautreaktionen. Diese Scores sind nicht miteinander vergleichbar. Ein Zusatznutzen anhand eines indirekten Vergleichs konnte hier daher nicht beurteiltwerden.

Für Ingenolmebutat Gel lässt sich im Vergleich zum Vehikelgel feststellen, dass die Werte für lokale Hautreaktionen (LSRs) von im Gesicht behandelten Patienten mit Ausnahme von einem Patienten aus Studie PEP005-015 ab Tag 29 wieder unter den Baselinewerten waren, die Werte von auf der Kopfhaut behandelten Patienten waren ab Tag 29 ebenfalls wieder auf Baselinelevel. Bei Patienten mit Behandlung an Stamm und Extremitäten brach ein Patient die Therapie aufgrund von LSRs ab. Grundsätzlich waren die Werte der LSRs bis Tag 57 jedoch wieder auf oder unter Baselinelevel.

Somit kann für den Endpunkt LSR im Vergleich zu Vehikel im Wesentlichen kein Nutzen und kein Schaden festgestellt werden.

Für den Endpunkt Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung konnte ebenfalls kein Vergleich zwischen Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) durchgeführt werden. Im Vergleich zwischen Ingenolmebutat Gel und Vehikelgel ließen sich keine relevanten Unterschiede feststellen. Infolgedessen lässt sich für den Endpunkt Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung ebenfalls kein Nutzen und kein Schaden für Ingenolmebutat Gel feststellen.

Lebensqualität:

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst durch den Skindex-16

Für den Endpunkt Lebensqualität kann aufgrund von fehlenden Daten zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) keine Aussage über einenZusatznutzen getroffen werden.

Skindex-16:
An Tag 57 waren die Skindex-16 Werte in den Studien PEP005-016, PEP005-025 und PEP005-028 für alle Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotions“,

„Functioning“ und „Symptoms“) statistisch signifikant in einem höheren Ausmaß in der Ingenolmebutat Gel Gruppe im Vergleich zur Vehikelgruppe reduziert. Dies beschreibt eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität bezüglich der Hautkrankheit in der Ingenolmebutat Gel Gruppe. Auch in der Meta-Analyse konnte ein gleichgerichteter positiver Effekt zugunsten von Ingenolmebutat Gel gezeigt werden, der jedoch nicht für alle Skalen statistisch signifikant ist. Statistische Signifikanz zugunsten von Ingenolmebutat Gel wurde an Tag 57 erreicht für die Skala „Functioning“ für die Patienten mit AK an Gesicht und Kopfhaut sowie für die Skalen „Emotions“ und „Functioning“ für die Patienten mit AK an Stamm und Extremitäten.
Die Ergebnisse für Ingenolmebutat Gel deuten auf einen patientenrelevanten Nutzen für Ingenolmebutat Gel im Vergleich zum Vehikel hin.

Patientenzufriedenheit, erfasst durch den *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM)

TSQM:
Die subjektive Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung in Bezug auf Wirksamkeit war in allen Studien für die Ingenolmebutat Gel Gruppe signifikant höher als für die Vehikelgruppe ($p < 0,001$). Auch in der Kategorie Gesamtzufriedenheit war in der Ingenolmebutat Gel Gruppe die Zufriedenheit signifikant höher im Vergleich zur Vehikelgruppe ($p < 0,001$). Dieser Effekt war im Vergleich zu Vehikel fast doppelt so hoch. Diese Ergebnisse wurden in der Meta-Analyse bestätigt. Dies gilt sowohl für die Patienten mit AK an Gesicht und Kopfhaut sowie für die Patienten mit AK an Stamm und Extremitäten.
Die Ergebnisse für Ingenolmebutat Gel zeigen einen zusätzlichen patientenrelevanten Nutzen für Ingenolmebutat Gel im Vergleich zum Vehikel.

Im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) kann keine belegbare Aussage bezüglich eines Zusatznutzens getroffen werden, , da für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) keine Daten vorliegen. Die kürzere Abheilungsdauer (s.o.) und die entscheidend kürzere medikamentöse Behandlung in Kombination mit einmaliger Anwendung pro Tag lassen aber auf einen positiven Einfluß auf die Lebensqualität zugunsten von Ingenolmebutat Gel schließen.

Zusammenfassung:

Abschließend wird festgestellt, dass Ingenolmebutat Gel für Patienten mit nicht-HK/HT AK sowohl an Gesicht und Kopfhaut als auch an Stamm und Extremitäten einen Hinweis auf einen beträchtlichen, patientenrelevanten Zusatznutzen bietet.

Im Hinblick auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer und der Verringerung von Nebenwirkungen beruht der beträchtliche Zusatznutzen auf:

- der vergleichbaren, aber wesentlich schneller einsetzenden vollständigen und partiellen Abheilungsrate
- den entscheidenden Vorteilen der deutlich überlegenen kürzeren Abheilungs- und medikamentösen Anwendungsdauer, die das Potential haben, sich im Praxisalltag positiv auf die Adhärenz der Patienten, die für AK vor allem zur älteren Bevölkerung gehören, auszuwirken und damit den Behandlungserfolg erhöhen wird
- der geringeren Rate von Therapieabbrüchen (aufgrund therapiebedingter UEs) und SUEs

Es wurde für keinen Endpunkt ein geringerer Nutzen oder größerer Schaden im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) belegt.

Gleichzeitig konnte im Vergleich zu Vehikelgel

- eine geringere Rezidivrate,
- eine Verbesserung der Lebensqualität und
- eine höhere Patientenzufriedenheit

festgestellt werden. Bei allen drei Endpunkten war der Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) aufgrund nicht vorhandener Daten für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) nicht möglich.

Aus den Ergebnissen dieser Nutzenbewertung ergibt sich mit einer hohen Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ingenolmebutat Gel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %).

Dies bestätigte sich für die Auswertung zu Patienten mit AK an Gesicht und Kopfhaut, sowie zu Patienten mit AK an Stamm und Extremitäten und für die Gruppe Gesamt im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %).

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-174: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesamtpopulation	
Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen	Insgesamt beträchtlicher Zusatznutzen. <u>Im Einzelnen:</u> Verringerung der Therapieabbruchrate um das 66-fache (RR: 0,015; KI: 0; 0,473): Beträchtlicher Zusatznutzen Verringerung der SUEs um das Dreifache (RR: 0,34, KI: 0,05; 2,30, das Konfidenzintervall ist vor allem aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant): Beträchtlicher Zusatznutzen Verkürzung der Krankheitsdauer: Verkürzung der Abheilungsdauer um das 2,1-fache ab Therapiebeginn: Mehr als doppelt so viele Patienten erfahren nach 57 Tagen mit Ingenolmebutat Gel eine vollständige Abheilung als mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %): Beträchtlicher Zusatznutzen Verbesserte Abheilung aufgrund weniger Therapieabbrüche in der tatsächlich zu erwartenden klinischen Praxis: Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Verringerte Substanzbelastung durch kürzere medikamentöse Anwendungsdauer: Nicht quantifizierbarer medizinischer Zusatznutzen Kürzere medikamentöse Anwendungsdauer um das 20- bis 45-fache im Vergleich zu Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %): Erheblicher zusätzlicher patientenrelevanter Zusatznutzen

Lokalisationen	
Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Gesicht und Kopfhaut	Insgesamt beträchtlicher Zusatznutzen. <u>Im Einzelnen:</u> Verringerung der Therapieabbruchrate um das 33-fache (RR: 0,03, KI: 0,001; 1,11; aufgrund der Effektstärke ist das Signifikanzniveau vernachlässigbar): Beträchtlicher Zusatznutzen Verringerung der SUEs um mehr als das Dreifache (RR: 0,29, KI: 0,02; 3,38, das Konfidenzintervall ist vor allem aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant): Beträchtlicher Zusatznutzen Verkürzung der Krankheitsdauer: Verkürzung der Abheilungsdauer um das 1,8-fache ab Therapiebeginn: Knapp doppelt so viele Patienten erfahren nach 57 Tagen mit Ingenolmebutat Gel eine vollständige Abheilung als mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %): Beträchtlicher Zusatznutzen Verbesserte Abheilung aufgrund weniger Therapieabbrüche in der tatsächlich zu erwartenden klinischen Praxis: Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Geringere Rezidivrate von 53,9 % (KI: 44,3; 63,5) für Ingenolmebutat Gel versus 72,2 % (KI: 40,5; 103,9) für Vehikelgel: Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht quantifizierbar; im Vergleich zu Vehikel: medizinischer Nutzen Verringerte Substanzbelastung durch kürzere medikamentöse Anwendungsdauer: Nicht quantifizierbarer medizinischer Zusatznutzen Verbesserte Lebensqualität gemessen am • Skindex-16 um 3,64 Punkte in der Skala „Functioning“ im Vergleich zum Vehikel: Im Vergleich zur ZVT nicht quantifizierbar; im Vergleich zu Vehikel: patientenrelevanter Nutzen Höhere Patientenzufriedenheit, gemessen am • TSQM um das 2-fache (37,6 Punkte) im Vergleich zum Vehikel für die Patientenzufriedenheit in Bezug auf Wirksamkeit und um das 2-fache (37,9 Punkte) in Bezug auf die Gesamtzufriedenheit. Im Vergleich zur ZVT nicht quantifizierbar; im Vergleich zu Vehikel: patientenrelevanter Nutzen

	Kürzere medikamentöse Anwendungsdauer um das 20 bis 30-fache im Vergleich zu Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %): Erheblicher zusätzlicher patientenrelevanter Zusatznutzen
Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten	Insgesamt beträchtlicher Zusatznutzen. <u>Im Einzelnen:</u> Verringerung der Therapieabbruchrate um das 33-fache (RR: 0,03, KI: 0; 2,25; aufgrund der Effektstärke ist das Signifikanzniveau vernachlässigbar): Beträchtlicher Zusatznutzen Verringerung der SUEs um das Dreifache (RR: 0,33, KI: 0,04; 3,07, das Konfidenzintervall ist vor allem aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant): Beträchtlicher Zusatznutzen Verkürzung der Krankheitsdauer: Verkürzung der Abheilungsdauer um das 2,4-fache ab Therapiebeginn: Mehr als doppelt so viele Patienten erfahren nach 57 Tagen mit Ingenolmebutat Gel eine vollständige Abheilung als mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %): Beträchtlicher Zusatznutzen Verbesserte Abheilung aufgrund weniger Therapieabbrüche in der tatsächlich zu erwartenden klinischen Praxis: Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Geringere Rezidivrate von 50,0 % (KI: 34,1; 65,9) für Ingenolmebutat Gel versus 80,0 % (KI: 44,9; 100,0) für Vehikelgel: Im Vergleich zur ZVT nicht quantifizierbar; im Vergleich zu Vehikel: medizinischer Nutzen Verringerte Substanzbelastung durch kürzere medikamentöse Anwendungsdauer: Nicht quantifizierbarer medizinischer Zusatznutzen Verbesserte Lebensqualität gemessen am • Skindex-16 um das 1,3-fache in der Skala „Emotions“ (-20,2 (SD 26,0) vs. -15,2 (SD 24,2), p = 0,04) und um das 2,2-fache in der Skala „Functioning“ (-7,0 (SD 17,9) vs. -3,2 (SD 14,9), p = 0,02) im Vergleich zum Vehikel: Im Vergleich zur ZVT nicht quantifizierbar; im Vergleich zu Vehikel: patientenrelevanter Nutzen Höhere Patientenzufriedenheit, gemessen am • TSQM um das 1,7-fache im Vergleich zum Vehikel (71,5 (SD 25,0) für Ingenolmebutat Gel und 41,6 (SD 33,2) für

	Vehikelgel, p < 0,0001) und am Im Vergleich zur ZVT nicht quantifizierbar; im Vergleich zu Vehikel: patientenrelevanter Nutzen Kürzere medikamentöse Anwendungsdauer um das 30 bis 45-fache im Vergleich zu Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %): Erheblicher zusätzlicher patientenrelevanter Zusatznutzen

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht relevant.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-175: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Da ein direkter Vergleich aufgrund fehlender head-to-head Studien nicht möglich ist, wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt. Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurden die Therapien Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder die (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen genannt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss 2012c). Aus diesen drei Optionen wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ausgewählt und in der Folge nach RCTs dazu gescreent.

Die Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurden so gewählt, dass die eingeschlossene Population und die durchgeführte Behandlung möglichst gut vergleichbar waren. Für den Vergleich mit den vier aufgeführten Zulassungsstudien (PEP005-016, PEP005-025, PEP005-014 und PEP005-028) und einer Phase II Studie (PEP005-015) zu Ingenolmebutat Gel wurden drei Zulassungsstudien zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) identifiziert (CT1101-03, CT1101-04 und CT1101-07), die sich in ihrem Design (Ein- und Ausschlusskriterien) und Endpunkten zwar leicht unterschieden, insgesamt betrachtet aber keine zu großen Diskrepanzen aufwiesen, so dass ein indirekter Vergleich möglich ist.
Aufgrund des angepassten statistischen Vorgehens für einen Vehikel-adjustierten indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 4.2.5.6) können die insgesamt 8 Studien bewertet werden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Grundlage für die Nutzenbewertung sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I sein. Für das zu bewertende Arzneimittel Ingenolmebutat Gel liegen für die meisten patientenrelevanten Endpunkte Ergebnisse aus RCTs vor, die in Form einer Meta-Analyse zusammengefasst Ergebnisse höchster Evidenz erzeugen.

Um die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Ingenolmebutat Gel zu untersuchen, wurden im Rahmen der Nutzenbewertung die Langzeitstudien PEP005-030 und PEP005-032 hinsichtlich des Endpunkts "Rezidivrate" hinzugezogen.

Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ergibt sich aus den im Abschnitt 4.2.5.2 genannten Argumenten: Die AK können nach Jahren in eine Form des nicht-melanozytären Hautkrebses (SCC bzw. Spinaliom) übergehen (Feldman 2011). Die Entwicklung eines invasiven SCC auf der Basis von AK ist seit langem bekannt. Die AK werden nach heutigem Wissensstand als Präkanzerose oder Carcinoma *in situ* des invasiven nicht-melanozytären Hautkrebs (SCC) angesehen, da sie über das Potenzial verfügen, sich bei Nichtbehandlung zunehmend auszuweiten, in tiefer liegendes Gewebe vorzudringen (Invasivität), und letztendlich Metastasen zu bilden (Stockfleth 2011; Feldman 2011; Cockerell 2003; Ackerman 2006). Es wird berichtet, dass 60 % bis zu 82 % der SCC aus AK oder der unmittelbaren Umgebung stammen (Cockerell 2003; Mittelbronn 1998)). Schätzungen zum Progressionsrisiko gehen von 0,025-16 % je Läsion pro Jahr aus (Dodson 1991; Glogau 2000; Salasche 2000) mit einem mittleren Entartungsrisiko von 10 % (Fuchs 2007). Die Leitlinie der dermatologischen Fachgesellschaft gibt an, dass sich bei fehlender Behandlung bei ca. 10 % aller AK-Patienten ein invasives Plattenepithelkarzinom (SCC) entwickelt (Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011). Die Entstehung von SCC kann durch die Behandlung von AK nach Meinung angesehener Experten vermieden werden (Berman 2009; Ko 2010).

Der Langzeit-Parameter "Rezidivrate" wird nicht im Kontext einer RCT betrachtet, sondern im Rahmen von Extensionsstudien erhoben. Diese basieren auf doppelblinden, randomisierten, Vehikel-kontrollierten Studien und verfolgen die Patienten dieser Studien weiter, die nach Abschluss eine vollständige Abheilung aufwiesen. Diese Studien sind daher nur formal nicht randomisiert. Sie erfüllen darüber hinaus jedoch alle Charakteristika einer hoch qualitativen Studie, da sie weiterhin verblindet und kontrolliert durchgeführt wurden. Da sich aufgrund der Fragestellung eine zahlenmäßig nicht gleichmäßige Verteilung der Vergleichsarme ergibt (Patienten, aus dem Vehikelarm erlangten weit weniger häufig vollständige Abheilung als Patienten aus dem Verumarm), mussten die Baselinecharakteristika untersucht werden, um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten. Dies wurde durchgeführt und es konnten keine relevanten, signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

In einer umfassenden Literaturrecherche wurde separat und ergänzend zu der bereits durchgeführten Literaturrecherche zu RCTs (Abschnitt 4.3.2.1.1.2) nach Studien gesucht, die unabhängig vom Studiendesign langfristige Daten zur Rezidivrate nach Behandlung erfassen (Abschnitt 4.3.2.2.1.2). Publizierte Daten zu Langzeitergebnissen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) liegen derzeit nicht vor, so dass kein indirekter Vergleich durchführbar ist. Da der Endpunkt aber sehr patientenrelevant ist, wird er einzeln für Ingenolmebutat Gel dargestellt und in die Zusatznutzenbetrachtung einbezogen.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht relevant.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

---

[13] *Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht relevant.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

PEP005-015

(WHO ICTRP 2012g; clinicaltrials. gov 2012e; LEO Pharma 2009)

PEP005-016

(WHO ICTRP 2012e; clinicaltrials. gov 2012c; LEO Pharma 2010d)

PEP005-025

(clinicaltrials. gov 2012d; WHO ICTRP 2012f; LEO Pharma 2010e)

PEP005-014

(clinicaltrials. gov 2012a; WHO ICTRP 2012d; LEO Pharma 2010c)

PEP005-028

(WHO ICTRP 2010; clinicaltrials. gov 2012b; LEO Pharma 2010f)

PEP005-030

(clinicaltrials. gov 2010b; WHO ICTRP 2012b; LEO Pharma 2011c)

PEP005-032

(WHO ICTRP 2012a; clinicaltrials. gov 2010a; LEO Pharma 2011e)

CT1101-03

(Center for Drug Evaluation and Research 1999a; Center for Drug Evaluation and Research 1999b; Center for Drug Evaluation and Research 1999c)

CT1101-04

(Center for Drug Evaluation and Research 1999a; Center for Drug Evaluation and Research 1999b; Center for Drug Evaluation and Research 1999c)

CT1101-07

(Center for Drug Evaluation and Research 1999a; Center for Drug Evaluation and Research 1999b; Center for Drug Evaluation and Research 1999c)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Ackerman, A.B., Mones, J.M. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. Br J Dermatol. 2006, 155 (1), 9–22.

2. Almirall Hermal. Fachinformation Solaraze®. 2012 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.almirall.de/al/produkte/solaraze/Solaraze_Gel_Fachinformation.pdf.

3. Atkinson, M.J., Sinha, A., Hass, S.L., Colman, S.S., Kumar, R.N., Brod, M., Rowland, C.R. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 2004, 2 (1477-7525 (Linking)), 12.

4. Bender, R., Schwenke, C., Schmoor, C. and Hauschke, D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR. 2012.

5. Berg, D., Otley, C.C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol. 2002, 47 (1), 1–17.

6. Berman, B., Amini, S., Valins, W., Block, S. Pharmacotherapy of actinic keratosis. Expert Opin Pharmacother. 2009, 10 (18), 3015–3031.

7. Berman, B., Cohen, D.E., Amini, S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: overview and investigational topical agents 14. Cutis. 2012, 89 (5), 241–250.

8. Bucher, H.C., Guyatt, G.H., Griffith, L.E., Walter, S.D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J.Clin.Epidemiol. 1997, 50 (6), 683–691.

9. Cardinal, H., Monfared, A.A., Dorais, M., LeLorier, J. A comparison between persistence to therapy in ALLHAT and in everyday clinical practice: a generalizability issue. Can J Cardiol. 2004, 20 (4), 417–421.

10. Center for Drug Evaluation and Research. Medical review(s) Application number: 21-005 Part 1. 1999a [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P1.pdf.

11. Center for Drug Evaluation and Research. Medical review(s) Application number: 21-005 Part 2. 1999b [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P2.pdf.

12. Center for Drug Evaluation and Research. Medical review(s) Application number: 21-005 Part 3. 1999c [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P3.pdf.

13. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review(s) Application number: 202833Orig1s000. 2011 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202833Orig1s000MedR.pdf.

14. Chren, M.M., Lasek, R.J., Quinn, L.M., Mostow, E.N., Zyzanski, S.J. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. J.Invest Dermatol. 1996, 107 (5), 707–713.

15. Chren, M.M., Lasek, R.J., Sahay, A.P., Sands, L.P. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. J.Cutan.Med.Surg. 2001, 5 (2), 105–110.

16. clinicaltrials. gov. 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. 2010a [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00989313?term=NCT00989313&rank=1.

17. clinicaltrials. gov. A Long Term Follow up Study of Patients Who Have Completed the PEP005-016 or PEP005-025 Studies. 2010b [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00953732?term=NCT00953732&rank=1.

18. clinicaltrials. gov. A Long Term Follow up Study of Patients Who Have Completed the PEP005-020 Study. 2010c [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952783?term=NCT00952783&rank=1.

19. clinicaltrials. gov. 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 PEP005-014. 2012a [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00742391?term=PEP005-014&rank=1.

20. clinicaltrials. gov. 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 PEP005-028. 2012b [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00942604?term=NCT00942604&rank=1.

21. clinicaltrials. gov. 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) PEP005-016. 2012c [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00916006?term=NCT00916006&rank=1.

22. clinicaltrials. gov. 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) PEP005-025. 2012d [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00915551?term=NCT00915551&rank=1.

23. clinicaltrials. gov. 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) PEP005-015. 2012e [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00700063.

24. clinicaltrials. gov. A Sequential Treatment Regimen of Cryotherapy and Picato® for the Treatment of Actinic Keratosis on the Face and Scalp LP0041-21. 2012f [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01541553?term=NCT01541553&rank=1.

25. clinicaltrials. gov. Ingenol Mebutate Gel, 0.015% Repeat Use for Multiple Actinic Keratoses on Face and Scalp. 2012g [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01600014?term=NCT01600014&rank=1.

26. Cochrane. RevMan v 5.1. 2011, S.

27. Cockerell, C.J. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. Br J Dermatol. 2003, 149 Suppl 66 (0007-0963 (Linking)), 34–36.

28. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. 2011.

29. Devaux, S., Castela, A., Archier, E., Gallini, A., Joly, P., Misery, L., Aractingi, S., Aubin, F., Bachelez, H., Cribier, B., Jullien, D., Le, M.M., Richard, M.A., Ortonne, J.P., Paul, C. Adherence to topical treatment in psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012, 26 Suppl 3 (0926-9959 (Linking)), 61–67.

30. Dodson, J.M., DeSpain, J., Hewett, J.E., Clark, D.P. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. Arch Dermatol. 1991, 127 (7), 1029–1031.

31. Dr. Mann Pharma. Fachinformation Xidan® EDO®. 2009 [Zugriff: 07.01.2013]. URL: http://www.fachinfo.de.

32. English, D.R., Armstrong, B.K., Kricker, A., Winter, M.G., Heenan, P.J., Randell, P.L. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. Int.J.Cancer. 1998, 76 (5), 628–634.

33. Esmann, S., Jemec, G.B. Patients' perceptions of topical treatments of actinic keratosis 1. J Dermatolog.Treat. 2012 (0954-6634 (Linking)).

34. European Dermatology Forum Guideline Subcommittee "Actinic Keratoses". Guideline on Actinic Keratoses. 2010 [Zugriff: 07.08.2012]. URL: http://www.ensas.ee/docs/management_of_actinic_keratoses.pdf.

35. European Medicines Agency. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. 1995 [Zugriff: 19.11.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003687.pdf.

36. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 2004 [Zugriff: 19.11.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf.

37. European Medicines Agency. Scientific Advice Ingenol mebutate (PEP005). 2010.

38. European Medicines Agency. Rapporteur and co-rapporteur day 150 joint response assessment report Overview. 2012.

39. Feldman, S.R., Fleischer, A.B.J. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. Cutis. 2011, 87 (4), 201–207.

40. Fuchs, A., Marmur, E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. Dermatol Surg. 2007, 33 (9), 1099–1101.

41. Gardner, M.J., Altman, D.G. Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. Br Med J (Clin Res Ed). 1986, 292 (6522), 746–750.

42. Gebauer, K., Brown, P., Varigos, G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. Australas J Dermatol. 2003, 44 (1), 40–43.

43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratung gemäß 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-002 (Ingenolmebutat) Aktualisierung des Anwendungsgebiets. 2012a.

44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18.Dezember 2008. 2012b [Zugriff: 26.06.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-002. 2012c.

46. Glogau, R.G. The risk of progression to invasive disease. J.Am.Acad.Dermatol. 2000, 42 (1 Pt 2), 23–24.

47. Hohneker, J., Shah-Mehta, S., Brandt, P.S. Perspectives on adherence and persistence with oral medications for cancer treatment. J.Oncol.Pract. 2011, 7 (1), 65–67.

48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. 2011a [Zugriff: 03.12.2012]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2011b.

50. Jarvis, B., Figgitt, D.P. 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.

51. Ko, C.J. Actinic keratosis: facts and controversies. Clin Dermatol. 2010, 28 (3), 249–253.

52. Laufs, U., Rettig-Ewen, V., Bohm, M. Strategies to improve drug adherence. Eur.Heart J. 2011, 32 (3), 264–268.

53. Lebwohl, M., Swanson, N., Anderson, L.L., Melgaard, A., Xu, Z., Berman, B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. N Engl J Med. 2012, 366 (11), 1010–1019.

54. LEO Pharma. PEP005-015 Studienbericht. 2009.

55. LEO Pharma. EU 2.7.4 Integrated Summary of Safety and Section 2.7.4. 2010a.

56. LEO Pharma. EU 5.3.5.3 Statistical Tables for Integrated Analysis of Efficacy. 2010b.

57. LEO Pharma. PEP005-014 Studienbericht. 2010c.

58. LEO Pharma. PEP005-016 Studienbericht. 2010d.

59. LEO Pharma. PEP005-025 Studienbericht. 2010e.

60. LEO Pharma. PEP005-028 Studienbericht. 2010f.

61. LEO Pharma. EU 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. 2011a.

62. LEO Pharma. Integrated Summaries of Peplin Clinical Studies (Skindex). 2011b.

63. LEO Pharma. PEP005-030 Studienbericht. 2011c.

64. LEO Pharma. PEP005-031 Studienbericht. 2011d.

65. LEO Pharma. PEP005-032 Studienbericht. 2011e.

66. LEO Pharma. Consolidated Clinical Study Protocol LP0041-63. 2012a.

67. LEO Pharma. Fachinformation Picato® 150 Mikrogramm/g Gel. 2012b.

68. LEO Pharma. Fachinformation Picato® 500 Mikrogramm/g Gel. 2012c.

69. LEO Pharma. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication at Day 57 (Head (PEP005-016 and PEP005-025)). 2012d.

70. LEO Pharma. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication at Day 57 (Non-Head (PEP005-014 and PEP005-028)). 2012e.

71. Marks, R., Rennie, G., Selwood, T. The relationship of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas to solar keratoses. Arch Dermatol. 1988, 124 (7), 1039–1042.

72. MEDA Pharma. HYALART D®. 2010a [Zugriff: 07.01.2013]. URL: http://www.fachinfo.de.

73. MEDA Pharma. HYALART®. 2010b [Zugriff: 07.01.2013]. URL: http://www.fachinfo.de.

74. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report Solaraze® 3% Gel. 2010 [Zugriff: 16.11.2012]. URL: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con103057.pdf.

75. Mittelbronn, M.A., Mullins, D.L., Ramos-Caro, F.A., Flowers, F.P. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. Int J Dermatol. 1998, 37 (9), 677–681.

76. Nelson, C., Rigel, D. Long-term Follow up of Diclofenac Sodium 3% in 2.5% Hyaluronic Acid Gel for Actinic Keratosis: One-year Evaluation. J Clin Aesthet Dermatol. 2009, 2 (7), 20–25.

77. Q-Med GmbH. ZuidexTM: Nachhaltige Therapie von Belastungs-Harninkontinenz - Verbesserte Technik und Handhabung durch neuen Implacer 2.5. 2006 [Zugriff: 07.01.2013]. URL: http://load.doccheck.com/de/load.php/cl/download/fid/0a54a37a937d8c0c1.19660541/name/PHA-0506-0001_pharma_aktuell_heft_05_06.pdf.

78. Rivers, J.K., 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.

79. Rivers, J.K., 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.

80. Salasche, S.J. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2000, 42 (1 Pt 2), 4–7.

81. Sonnenberg, F.A., Beck, J.R. Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. Med Decis Making. 1993, 13, 322.

82. Stockfleth, E., Ferrandiz, C., Grob, J.J., Leigh, I., Pehamberger, H., Kerl, H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. Eur J Dermatol. 2008, 18 (6), 651–659.

83. Stockfleth, E., Kerl, H. Guidelines for the management of actinic keratoses. Eur J Dermatol. 2006, 16 (6), 599–606.

84. Stockfleth, E., Kerl, H., Zwingers, T., Willers, C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. Br J Dermatol. 2011, 165 (5), 1101–1108.

85. Wells, G.A., Sultan, S.A., Chen, L., Khan, M. and Coyle, D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. 2009a [Zugriff: 19.11.2012]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf.

86. Wells, G.A., Sultan, S.A., Chen, L., Khan, M. and Coyle, D. Indirect treatment comparison. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2009b, S.

87. WHO ICTRP. 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 PEP005-028. 2010 [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00942604.

88. WHO ICTRP. 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. 2012a [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00989313.

89. WHO ICTRP. A Long Term Follow up Study of Patients Who Have Completed the PEP005-016 or PEP005-025 Studies. 2012b [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00953732.

90. WHO ICTRP. A Long Term Follow up Study of Patients Who Have Completed the PEP005-020 Study. 2012c [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00952783.

91. WHO ICTRP. 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 PEP005-014. 2012d [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00742391.

92. WHO ICTRP. 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) PEP005-016. 2012e [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00916006.

93. WHO ICTRP. 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) PEP005-025. 2012f [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00915551.

94. WHO ICTRP. 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) PEP005-015. 2012g [Zugriff: 17.10.2012]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00700063.

95. Wick, J.Y. Adherence Issues in Elderly Patients. 2011 [Zugriff: 28.12.2012]. URL: http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/January2011/RxFocus-0111.

96. Wolf, J.E., JR., Taylor, J.R., Tschen, 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.

97. Wong, S.S., Wilczynski, N.L., Haynes, R.B. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006, 94 (1), 41–47.

98. World Health Organisation. Adherence to Long Term Therapies Evidence for Action. 2003 [Zugriff: 08.08.2012]. URL: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.

99. Yentzer, B.A., Ade, R.A., Fountain, J.M., Clark, A.R., Taylor, S.L., Fleischer, A.B.J., Feldman, S.R. Simplifying regimens promotes greater adherence and outcomes with topical acne medications: a randomized controlled trial. Cutis. 2010, 86 (2), 103–108.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Recherchen zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) RCT Studien (Abschnitt 4.3.2.1.1.2):

Literaturrecherche für: Solaraze RCT

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.10.2012
Zeitsegment	1946 to Present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	actinic keratosis.mp. or actinic keratosis/	1212
2	solar keratos*.mp.	348
3	Senile keratos*.mp.	60
4	senile hyperkeratos*.mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	1596
6	Solaraze.mp.	21
7	diclofenac/ or diclofenac.mp.	8224
8	15307-79-6.rn.	0
9	6 or 7 or 8	8226
10	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	547230
11	5 and 9 and 10	16

Literaturrecherche für: Solaraze RCT

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.10.2012
Zeitsegment	1988 to 2012 Week 41
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	actinic keratosis.mp. or actinic keratosis/	3830
2	solar keratos*.mp.	362
3	Senile keratos*.mp.	21
4	senile hyperkeratos*.mp.	1
5	1 or 2 or 3 or 4	3960
6	Solaraze.mp.	110
7	diclofenac/ or diclofenac.mp.	25155
8	15307-79-6.rn.	23372
9	6 or 7 or 8	25155
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	862352
11	5 and 9 and 10	63

Literaturrecherche für: Solaraze RCT

Datenbankname EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 15.10.2012

Zeitsegment September 2012

Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Keratosis, Actinic/	42
2	actinic keratos*.mp.	209
3	solar keratos*.mp.	16
4	Senile keratos*.mp.	0
5	senile hyperkeratos*.mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	222
7	Solaraze.mp.	1
8	diclofenac/ or diclofenac.mp.	2499
9	7 or 8	2499
10	6 and 9	15

Literaturrecherche für: Solaraze RCT

Datenbankname EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 15.10.2012

Zeitsegment 2005 to September 2012

Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	actinic keratos*.mp.	8
2	solar keratos*.mp.	5
3	Senile keratos*.mp.	1
4	senile hyperkeratos*.mp.	1
5	1 or 2 or 3 or 4	9
6	Solaraze.mp.	3
7	diclofenac.mp.	132
8	6 or 7	132
9	5 and 8	1

Recherchen zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) nicht-RCT Studien (Abschnitt 4.3.2.2.1.2):

Literaturrecherche für: Solaraze nicht-RCT

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.10.2012
Zeitsegment	1946 to Present
Suchfilter	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	actinic keratosis.mp. or actinic keratosis/	1212
2	solar keratos*.mp.	348
3	Senile keratos*.mp.	60
4	senile hyperkeratos*.mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	1596
6	Solaraze.mp.	21
7	diclofenac/ or diclofenac.mp.	8227
8	hyaluronic acid.mp. or hyaluronic acid/	17853
9	15307-79-6.rn.	0
10	6 or 7 or 9	8229
11	5 and 10	66

Literaturrecherche für: Solaraze nicht-RCT

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.10.2012
Zeitsegment	1988 to 2012 Week 41
Suchfilter	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	actinic keratosis.mp. or actinic keratosis/	3830
2	solar keratos*.mp.	362
3	Senile keratos*.mp.	21
4	senile hyperkeratos*.mp.	1
5	1 or 2 or 3 or 4	3960
6	Solaraze.mp.	110
7	diclofenac/ or diclofenac.mp.	25155
8	15307-79-6.rn.	23372
9	6 or 7 or 8	25155
10	5 and 9	274

Literaturrecherche für: Solaraze nicht-RCT

Datenbankname EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 16.10.2012

Zeitsegment September 2012

Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Keratosis, Actinic/	42
2	actinic keratos*.mp.	209
3	solar keratos*.mp.	16
4	Senile keratos*.mp.	0
5	senile hyperkeratos*.mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	222
7	Solaraze.mp.	1
8	diclofenac/ or diclofenac.mp.	2499
9	7 or 8	2499
10	6 and 9	15

Literaturrecherche für: Solaraze nicht-RCT

Datenbankname EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 16.10.2012

Zeitsegment 2005 to September 2012

Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	actinic keratos*.mp.	8
2	solar keratos*.mp.	5
3	Senile keratos*.mp.	1
4	senile hyperkeratos*.mp.	1
5	1 or 2 or 3 or 4	9
6	Solaraze.mp.	3
7	diclofenac.mp.	132
8	6 or 7	132
9	5 and 8	1

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 0 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Suchstrategien für Ingenolmebutat Gel (Abschnitt 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.2.1.3):

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.10.2012
Suchstrategie	(picato OR ingenolmebutat OR ingenol mebutate) [ALL FIELDS] AND (actinic keratosis OR solar keratosis OR senile keratosis OR senile hyperkeratosis) [CONDITION]
Treffer	26

Studienregister	clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http:// www.clinicalstudyresults.org
Datum der Suche	17.10.2012
Suchstrategie	(Actinic Keratosis) [Studied Indications or Disease]
Treffer	3

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	17.10.2012
Suchstrategie	(picato OR ingenolmebutat OR ingenol mebutate) [ALL FIELDS] AND (actinic keratosis OR solar keratosis OR senile keratosis OR senile hyperkeratosis) [CONDITION]
Treffer	15

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search
Datum der Suche	17.10.2012
Suchstrategie	Actinic keratosis AND Ingenol mebutate
Treffer	1

Suchstrategien für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Abschnitt 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.2.1.3):

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.10.2012
Suchstrategie	(Diclofenac OR Solaraze) [ALL-FIELDS] AND (actinic keratosis OR solar keratosis OR senile keratosis OR senile hyperkeratosis) [CONDITION]
Treffer	3

Studienregister	clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http:// www.clinicalstudyresults.org
Datum der Suche	30.01.2012
Suchstrategie	Keine Recherche möglich, da Seite nicht aufrufbar
Treffer	0

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	17.10.2012
Suchstrategie	(Diclofenac OR solaraze) [Intervention] AND (Actinic keratosis OR solar keratosis OR Keratoma senile OR keratosis senilis OR keratosis solaris OR senile keratosis OR senile hyperkeratosis) [Condition] AND All [Recruitment Satus]
Treffer	8

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search
Datum der Suche	17.10.2012
Suchstrategie	(solaraze OR diclofenac) AND (actinic keratosis OR solar keratosis OR senile keratosis OR senile hyperkeratosis)
Treffer	7

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Ausschlussgründe für Volltexte der RCT Studien

Nr.	Autor/Jahr	Gründe für Ausschluss	Studie
1	Akarsu, S., Aktan, S., Atahan, A., Koc, P., Ozkan, S. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. Clin.Exp.Dermatol., 2011, 36 (5), 479-484.	1. Dosierung von Diclofenac unklar 2. Vehikelgel ist nicht Hyaluronsäure Gel sondern ultrabase cream 3. Keine vollständige Abheilungsrate für Placebo-Vehikelgel alleine dargestellt	Nicht angegeben, türkische Studie
2	Prado, R., Francis, S.O., Mason, M.N., Wing, G., Gamble, R.G., Dellavalle, R. Nonmelanoma skin cancer chemoprevention. Dermatol.Surg., 2011, 37 (11), 1566-1578.	Keine RCT Studien zu Diclofenac bei AK	Review
3	Ulrich, M. und Stockfleth, E. Field treatment of actinic keratoses - focus on COX-2-inhibitors. Actas Dermosifiliogr., 2009, 100 Suppl 2, 55-58.	Keine relevanten Zusatzinformationen zu den klinischen Studien beschrieben, Studien nur kurz erwähnt	CT1101-03 CT1101-04 AK CT1101-01
4	Iraji, F., Siadat, A.H., Asilian, A., Enshaieh, S., Shahmoradi, Z. The safety of diclofenac for the management and treatment of actinic keratoses. Expert.Opin.Drug Saf, 2008, 7 (2), 167-172.	Mehrfachpublikation ohne relevanten Zusatznutzen	CT1101-03 CT1101-04 AK CT1101-01
5	Rossi, R., Mori, M., Lotti, T. Actinic keratosis. Int.J.Dermatol., 2007, 46 (9), 895-904.	1. Keine genaue Darstellung der RCT Studien zu Diclofenac 2. Kein zusätzlicher Informationsgewinn zu RCT Studien mit Diclofenac	CT1101-03 CT1101-07 CT1101-04
6	Merk, H.F. Topical diclofenac in the treatment of actinic keratoses. Int.J.Dermatol., 2007, 46 (1), 12-18.	Mehrfachpublikation ohne relevanten Zusatznutzen	CT1101-03 CT1101-04

Nr.	Autor/Jahr	Gründe für Ausschluss	Studie
7	Hollestein, L.M., Koomen, E.R., Nijsten, T. Chemoprevention for keratinocytic (pre)cancers: balancing the risks and benefits. Arch.Dermatol., 2012, 148 (5), 638-640.	Klinische Studie über den Wirkstoff Celecoxib	
8	Martin, G.M. und Stockfleth, E. Diclofenac sodium 3% gel for the management of actinic keratosis: 10+ years of cumulative evidence of efficacy and safety. J.Drugs Dermatol., 2012, 11 (5), 600-608.	Review zu klinischen Studien mit Diclofenac Keine relevanten Studien eingeschlossen	AK CT1101-01
9	Pirard, D., Vereecken, P., Melot, C., Heenen, M. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. Arch.Dermatol.Res., 2005, 297 (5), 185-189.	Mehrfachpublikation ohne relevanten Zusatznutzen	CT1101-03 CT1101-04 AK CT1101-01
10	Peters, D.C. und Foster, R.H. Diclofenac/hyaluronic acid. Drugs Aging, 1999, 14 (4), 313-319.	Übersichtsarbeit ohne weiteren Informationsgewinn	AK CT1101-01 CT1101-02 (ST-5101-AUS-01)
11	McEwan, L.E. und Smith, J.G. Topical diclofenac/hyaluronic acid gel in the treatment of solar keratoses. Australas.J.Dermatol., 1997, 38 (4), 187-189.	1. keine Dosierung bekannt 2. Anwendungsdauer entspricht nicht der deutschen Zulassung 3. zusätzlich Sonnencreme	CT1101-02 (ST-5101-AUS-01)
12	Gupta, A. K., Innis, K., Wainwright, R., Chow, M., & Cooper, E. Interventions for actinic keratosis (Protocol). The Cochrane Library [1]. 2009. John Wiley & Sons Ltd	1. Keine Vollpublikation 2. Verweis auf bisher nicht publizierten Cochran Review	

Nr.	Autor/Jahr	Gründe für Ausschluss	Studie
AK: Aktinische Keratosen; RCT: Randomized controlled trial; FU: Fluorouracil; SA: Salicylsäure			

Die Phase II Studie AK CT1101-01 wurde nicht weiter betrachtet, da die Dosierung nicht der in der Fachinformation vorgegebenen entspricht und sie somit im Abstract Screening ausgeschlossen wurde (Gebauer 2003). Sie wird hier dennoch aufgrund ihrer Wichtigkeit als Zulassungsstudie gesondert erwähnt.

Ausschlussgründe für Volltexte der nicht-RCT Studien

Nr.	**Autor/Jahr**	**Gründe für Ausschluss**	**Studie**
1	Rossi, R., Mori, M., Lotti, T. Actinic keratosis. International Journal of Dermatology, 2007, 46 (9), 895-904	1. Keine genaue Darstellung der RCT Studien zu Diclofenac 2. Keine Langzeitergebnisse	CT1101-03 CT1101-07 CT1101-04
2	Merk, H.F. Topical diclofenac in the treatment of actinic keratoses. International Journal of Dermatology, 2007, 46 (1), 12-18.	Keine Langzeitergebnisse	CT1101-03 CT1101-04
3	Salasche, S.J. Update on actinic keratosis and Bowen's disease in clinical trial experience. British Journal of Dermatology, Supplement, 2003, 149 (66), 30.	Keine Ergebnisse klinischer Studien	Keine Studien
4	Rivers, J.K. und Wolf, J. Assessing clinically meaningful end points for the management of actinic keratosis with diclofenac 3% gel. Acta Dermato-Venereologica, 2007a, 87 (2), 188-189.	1. Reanalyse von 2 Diclofenac Studien 2. Keine Langzeitergebnisse	CT1101-03 CT1101-04
5	Rivers, J.K. und Wolf, J. Assessing clinically	Korrektur von Rivers et al. (2007).	Keine Studien

Nr.	Autor/Jahr	Gründe für Ausschluss	Studie
	meaningful end points for the management of actinic keratosis with diclofenac 3% gel.[Erratum appears in Acta Derm Venereol. 2007;87(3):286]. Acta Dermato-Venereologica, 2007b, 87 (2), 188-189.	Keine relevanten Informationen zu Langzeitergebnissen	
6	Rivers, J.K. Diclofenac/hyaluronic acid. Drugs and Aging, 1999, 14 (4), d-321.	Übersichtsarbeit ohne Langzeitergebnisse	Keine Studien
7	Martin, G.M. und Stockfleth, E. Diclofenac sodium 3% gel for the management of actinic keratosis: 10+ years of cumulative evidence of efficacy and safety. Journal of Drugs in Dermatology, 2012, 11 (5), 600-608	1. Review zu Diclofenac Studien 2. Keine relevanten Langzeitergebnisse	Review
n.a.: nicht angegeben			

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Es wurden keine abgebrochenen Studien identifiziert.

Tabelle 4-176 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						

[a] Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
[b] Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
[c] Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-177 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Vehikel-kontrolliert						
LP0041-21	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT01541553] (clinicaltrials. gov 2012f)	nein
LP0041-22	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT01600014] (clinicaltrials. gov 2012g)	nein
LP0041-63	nein	ja	nein	nein	nein	nein
LP0041-64	nein	ja	nein	nein	nein	nein
LP0041-65	nein	ja	nein	nein	nein	nein
LP0085-1000	nein	ja	nein	nein	nein	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine aktivkontrollierten Studien vorhanden						

[a] Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
[b] Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.
[c] Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-178 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestelltenTabelle 4-178 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Studien an Gesicht und Kopfhaut:

Tabelle 4-178 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEP005-015

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
-	**Studienziel**		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war, die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ingenolmebutat Gel in den Dosierungen 0,005 %, 0,01 % und 0,015 % im Vergleich zum Vehikelgel bei einmal täglicher Verabreichung an entweder zwei oder drei aufeinanderfolgenden Tagen auf einem 25 cm^2 großen zusammenhängenden, auf dem Kopf (Gesicht und Kopfhaut) lokalisierten Behandlungsgebiet zu evaluieren. Die statistischen Hypothesen für diese Studie waren: Nullhypothese: H0: Es existiert kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Alternative Hypothese: H1: Es existiert ein Unterschied (zweiseitig) zwischen den Behandlungsgruppen.	A18, 39
-	**Methoden**		
3	Studiendesign		
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Vehikel-kontrollierte, parallelgruppierte Dosisfindungs-Studie. Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1:1:1:1 in acht Behandlungsarme randomisiert: Die acht Patientengruppen erhielten entweder Ingenolmebutat Gel in den Dosierungen 0,005 %, 0,01 %, 0,015 % oder Vehikelgel – jeweils an entweder zwei oder drei aufeinanderfolgenden Tagen: Gruppe 1: 2 Tage Ingenolmebutat Gel (0,005 %) Gruppe 2: 2 Tage Ingenolmebutat Gel (0,01 %) Gruppe 3: 2 Tage Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe 4: 2 Tage Vehikelgel Gruppe 5: 3 Tage Ingenolmebutat Gel (0,005 %)	A19, 24, 25

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Gruppe 6: 3 Tage Ingenolmebutat Gel (0,01 %) Gruppe 7: 3 Tage Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe 8: 3 Tage Vehikelgel	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen in der Studienmethodik vorgenommen.	A46
4	Probanden / Patienten		
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien**: 1. Verständnis der Studie und Einwilligung die verschriebene Dosierung einzuhalten, regelmäßige Teilnahme an Studienvisiten und Kommunikation von UEs und über Einnahme von Begleitmedikation 2. Einreichen und Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung im Vorfeld vom Studienablauf einschließlich jeglicher Änderung der Medikation zur Vorbereitung des Studieneintritts 3. Einwilligung zur fotographischen Dokumentation des ausgewählten Behandlungsbereichs und zur Benutzung der Bilder als Datenmaterial der Studie 4. Männer und Frauen ab 18 Jahren 5. Nicht gebärfähige Frauen mit einem Follikel-stimulierendes Hormon Serumspiegel ≥ 40 mIU/mL oder klinisch bestätigter Sterilität 6. Gebärfähige Frauen mit negativem Serum- und Urinschwangerschaftstest vor Beginn der Behandlung, die einwilligen, ein sicheres Kontrazeptivum für die Dauer der Studie anzuwenden. Zulässige Kontrazeptiva waren: • Injizierbare oder implantierbare Hormone • Intrauterinpessar • Chirurgische Sterilisation • Transluminale Sterilisation • Chirurgische Sterilisation des Partners • Vollständige Abstinenz von 2 Wochen vor und während der Studie 7. Patienten mit 4 bis 8 klinisch sichtbaren und diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines zusammenhängenden 25cm^2 großen Behandlungsbereichs auf dem Kopf (Gesicht oder Kopfhaut). **Ausschlusskriterien:** 1. Der ausgewählte Behandlungsbereich befindet sich außerhalb von Gesicht oder Kopfhaut oder ist näher als 5 cm an einer nicht vollständig verheilten Wunde oder ist näher als 10 cm an einem vermutlichen BCC oder SCC und/oder auf einem Bereich, der schon mit Ingenolmebutat Gel	A19- 23

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		behandelt wurde. 2. Läsionen im Behandlungsbereich mit einem atypischen klinischen Aussehen (z.B. hypertroph, hyperkeratotisch, rekalzitrante Krankheiten, und/oder Hauthorn). 3. Krankheitsgeschichte anderer Hautkrankheiten, die auf die Evaluierung der Studienmedikation störend wirkt (z.B. Ekzem, instabile Psoriasis, Xeroderma pigmentosum). 4. Klinische Diagnose oder Verdacht auf eine metastasierende Erkrankung 5. Klinische Diagnose oder Verdacht auf eine Immunsuppressionserkrankung (HIV oder Hepatitis) 6. Klinische Diagnose oder Verdacht auf eine unkontrollierte systemische Erkrankung (z.B. Bluthochdruck mit einem systolischen Blutdruck von > 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck von > 110 mmHg, Diabetes) 7. Klinische Diagnose oder Verdacht auf einen derzeitigen chronischen Alkoholmissbrauch 8. Krankengeschichte oder nachweisliche Krankheit, die den/die Patient/in einem unangemessenen Risiko eines erheblichen UEs aussetzen oder die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit während der Studie beeinträchtigen würde 9. Von der Norm abweichende, medizinisch bedeutsame und den Patienten gefährdende oder die Analyse der Ergebnisse beeinflussende Laborergebnisse oder Vitalparameter 10. Wahrscheinliche Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes. 11. Bekannte Empfindlichkeit oder Allergie gegen einen Bestandteil des Ingenolmebutat Gels. 12. Voraussichtliche starke Bestrahlung mit ultraviolettem Licht (z.B. Sonnenlicht) oder Benutzung von Solarien. 13. Anmeldung oder Teilnahme an einer klinischen Studie bis 30 Tage vor Teilnahme an dieser Studie. Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 2 Wochen vor der Screening Visite 14. Kosmetische oder therapeutische Prozedur (z.B. Kryotherapie, chirurgische Entfernung, Kürettage, Dermabrasion, mittel oder tiefergehendes chemisches Peeling, Phototherapie) innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich 15. Säure enthaltende therapeutische Produkte (z.B. Salicylsäure oder Fruchtsäure wie Alpha- und	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Betahydroxysäuren und Glykolsäure), topische Retinoide oder leichte chemische Peelings innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich 16. Topische Salben (nicht-medikamentöse Lotion oder Creme waren zulässig) oder topische Steroide innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 4 Wochen vor der Screening-Visite: 17. Behandlung mit Immunmodulatoren (z.B. Azathioprin), zytotoxische Medikamente (z.B. Cyklophosphamid, Vinblastin, Chlorambucil, Methotrexat, Podophyllin, Camptothecin) oder Interferone/Interferoninduzierer. 18. Behandlung mit systemischer Medikation, die das Immunsystem supprimieren (z.B. Cyclosporin, Prednison, Methotrexat, Alefacept, Infliximab). 19. Behandlung/Therapie mit UVB Licht. Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 8 Wochen vor der Screening-Visite: 20. Behandlung mit 5-Fluorouracil, Imiquimod, Diclofenac oder photodynamischer Therapie innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 6 Monate vor der Screening-Visite: 21. Behandlung mit systemischen Retinoiden (z.B. Isotretinoin, Acitretin, Bexaroten).	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studienmedikation wurde zu Hause selbst von den Patienten aufgetragen. Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen wurden in den Studienzentren durchgeführt. 21 Studienzentren nahmen teil (19 in den USA und 2 in Australien)	A19, 24
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Ingenolmebutat Gel Gruppe:** Je nach Randomisierung erhielten Patienten Ingenolmebutat Gel in den Konzentrationen 0,005, 0,01 oder 0,015 % Gel. Die Patienten sollten das Gel einmal täglich auf den von Facharzt selektierten und mit einem permanenten Marker markierten Behandlungsbereich gleichmäßig auftragen. Je nach Randomisierung erfolgte die Behandlung an zwei oder drei aufeinanderfolgenden Tagen. **Gruppe Vehikelgel:** Das Vehikelgel wurde gleichermaßen wie das Ingenolmebutat Gel angewendet. Je nach Randomisierung erfolgte die Behandlung an zwei oder drei aufeinanderfolgenden Tagen.	A24, 25

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
6	Zielkriterien		
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** Sicherheit: Inzidenz von UEs, schwerwiegenden UEs und UEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führen Inzidenz und Schweregrad von lokalen Hautreaktionen und Narbenbildung infolge der Behandlung Einhaltung der Behandlung gemessen als Anzahl der Patienten, die die vorgeschriebene Studienbehandlung abschlossen Wirksamkeit: Vollständige Abheilungsrate der nicht-HK/HT AK Läsionen, definiert als Anteil der Patienten die an Tag 57 keine klinisch erkennbaren Läsionen in der ausgewählten Behandlungsfläche mehr aufweisen. **Sekundäre Zielkriterien:** Sicherheit: Anzahl der Patienten, die eine lokale Hautreaktion haben Anzahl der Patienten, die eine Vernarbung und/oder Pigmentierungsstörungen haben. Labortests Vitalfunktionen Wirksamkeit: Partielle Abheilungsrate, definiert als Anteil der Patienten, die an Tag 57 eine Reduktion in der Anzahl der Läsionen um 75 % oder mehr verglichen zur Baseline aufweisen Patientenberichtete Endpunkte: Patientenzufriedenheit, erfasst mit dem TSQM Fragebogen an Tag 57 hautkrankheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mit dem Skindex-16 Dermatological Survey an den Tagen 1, 8, 29 und 57	A18, 19, 27-33, 35-36
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zielkriterien wurden nicht verändert.	A45
7	Fallzahl		
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine geplante Population von 240 Patienten (30 Patienten pro Behandlungsgruppe wäre unter Annahme einer 15 % Ausfallrate ausreichend, um eine Odds Ratio von 10,45 in 2 Populationen mit einer Verteilung von 0,2:0,8 und 6 %:6 % vollständige Ansprechraten in der Vehikelgel-Gruppe an Tag 57 zu detektieren. Damit kann eine Differenz von mindestens 35 % Unterschied in der kompletten Ansprechrate zischen	A44

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		den Behandlungsgruppen (40 % Ingenolmebutat Gel vs. 6 % Vehikelgel) detektiert werden.	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen geplant und durchgeführt.	A40
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge		
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte mithilfe eines zentralen IVR/IWR Systems.	A25
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden über alle Behandlungsgruppen hinweg in einem Verhältnis von 0,2:0,8 entsprechend des zu behandelnden Hautareals stratifiziert: ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten sollten im Gesicht behandelt werden und 20 % sollten an der Kopfhaut behandelt werden.	A25
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studienmedikation wurde zentral über ein IVR/IWR System zufällig im Verhältnis 1:1:1:1:1:1:1:1 zu entweder Ingenolmebutat Gel in den Konzentrationen 0,005, 0,01, 0,015 % oder zu Vehikelgel zugeteilt. Aus jeder dieser 4 Interventionsgruppen wurden jeweils eine Gruppe einer Anwendungsdauer von zwei aufeinanderfolgenden Tagen und eine Gruppe einer Anwendungsdauer von drei aufeinander-folgenden Tagen zugeteilt. Das IVR/IWR System randomisierte Patienten indem jeden Patienten eine nummerierte Studienmedikamentebox zugeteilt wurde.	A25
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studienmedikation wurde zentral über ein IVR/IWR System zufällig von Almac Technologies, 221 Main Street, Suite 780 San Francisco, CA 94105, United States zugeteilt. Die Probanden wurden von Mitarbeitern der Studienzentren in die Studie aufgenommen. Das Studienzentrum teilte den Patienten die Studienmedikamenteboxen aus.	A25
11	Verblindung		
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine doppelblinde Studie. Der Sponsor, die clinical research organization, der Untersuchende, das Personal am Studienzentrum und der Patient waren verblindet. Die Integrität der Studie wurde beibehalten durch die blinde Beobachtung der Behandlung. Die Verblindung durfte laut Protokoll nur bei Patienten aufgehoben werden, wenn es zu einem Notfall kommt, bei der die Gruppenzuteilung aus medizinischen Gründen offengelegt werden muss. In dieser Studie wurde keine Verblindung aufgedeckt.	A26

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
11 b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation (Ingenolmebutat Gel in den Konzentrationen 0,005 %, 0,01 % und 0,015 %) sowie die Kontrolle (Vehikelgel) sahen identisch aus und waren identisch anzuwenden.	A23
12	Statistische Methoden		
12 a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Hypothesen wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet mit der Ausnahme von Treatment-by-Site Interaktionen, die bei einem p-Wert ≤ 0,01 als statistisch signifikant galten. Für das multiple Vergleichsverfahren nach Hochberg galten als statistisch signifikant, wenn der p-Wert entsprechend der Methodik ≤ 0,05, 0,025 oder 0,0167 war. **Wirksamkeitsendpunkte** Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde die PP Population zugrundegelegt. Dieses Kollektiv umfasst alle Patienten ohne bedeutende Protokollverletzungen; Patienten werden auf Grundlage der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet. Die vollständige Abheilungsrate sowie die partielle Abheilungsrate am Tag 57 wurden zwischen den Behandlungsgruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach Analysegebiet verglichen. Der Gruppenunterschied und gewichtete 95 %-KI wurden berechnet. Im Rahmen einer sekundären Analyse wurden die vollständigen bzw. partiellen Abheilungsraten und 95 %-KI berechnet und der Gruppenunterschied mithilfe des exakten Fischer-Test vergleichen. Für den primären und alle sekundären Endpunkte wurde das p-Wert-adjustierte multiple Vergleichsverfahren nach Hochberg angewandt. **Sicherheitsendunkte** Für die Auswertung der Sicherheitsendunkte wurde die Sicherheitspopulation (safety population) zugrunde gelegt. Dieses Kollektiv umfasst alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; Patienten werden auf Grundlage der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet. UEs werden entsprechend der MedDRA Bezeichnung erfasst und zusammengefasst hinsichtlich der System Organ Class, dem Zusammenhang mit der Behandlung und dem Schweregrad. Laborwerte werden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst (Anzahl der Patienten mit einem Wert, Mittelwert, SD, Minimum, Maximum, Median, Q1 und Q3) und für die Werte für Baseline und	A39, 40, 42-45, 54

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Studienabschluss dargestellt. Vitalparameter werden pro Behandlungsgruppe in Form deskriptiver Statistik für jeden angesetzte Studienvisite zusammengefasst (Anzahl der Patienten mit einem Wert, Mittelwert, SD, Minimum, Maximum, Median, Q1 und Q3) Lokale Hautreaktionen und der Schweregrad werden pro Behandlungsgruppe für jede angesetzte Studienvisite zusammengefasst. Ein zusammengefasster Wert aller individuellen Punktwerte sowie die Veränderung zu Baseline werden dargestellt. Der Behandlungseffekt wird anhand der mittleren Veränderung zu Baseline bemessen. Der maximale zusammengefasste Punktwert, sowie individuelle Punktwerte und die häufigsten lokalen Hautreaktionen werden dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit einer Hyperpigmentierung oder Narbenbildung an Tag 57 wird pro Behandlungsgruppe zusammengefasst und die Werte zu Baseline und zu Studienabschluss dargestellt. Des Weiteren wird die Ausbreitung und der Schweregrad kategorisiert und pro Behandlungsgruppe zusammengefasst und in Form von Verschiebungstabellen dargestellt. Für die Narbenbildung werden die gleichen Analysen wie für lokale Hautreaktionen angewandt. **Patientenberichtete Endpunkte** Patientenberichtete Endpunkte wurden auf Basis der PP Population ausgewertet. Jeder Bereich der Fragebögen wird per deskriptiver Statistik separat pro Behandlungsgruppe dargestellt (Zahl der Patienten mit einem Wert, Mittelwert, SD, Median, Minimum, Maximum, Q1 und Q3). Die Werte wurden als kontinuierliche Variablen behandelt und anhand ANOVA adjustiert nach Behandlung und behandeltem Körperareal (Gesicht oder Kopfhaut) analysiert. Fehlende Werte werden durch die LOCF Methode imputiert.	
12 b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Subgruppenanalysen wurden für den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkt (vollständige und partielle Abheilungsrate) durchgeführt: • geografischer Lokalisation (USA oder Australien), • Geschlecht, • Altersgruppe (< 65 oder ≥ 65), • Anzahl der Läsionen bei Baseline (4, 5, 6 oder 7, 8), • Hauttyp (Fitzpatrick I/II oder III/IV/V/VI),	A 40/41

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		• Behandlungsbereich (Gesicht oder Kopfhaut) Patienten mit fehlenden Werten wurden von der jeweiligen Subgruppenanalyse ausgeschlossen. Zudem wurde ein univariates logistisches Regressionsmodell angewendet, die eine Behandlungsgruppe und einen Effektmodifikator einschloss. Die Odds Ratio und das 95 %-KI wurde für jede Subgruppe berechnet. **Multiples Vergleichsverfahren nach Hochberg (Comparison Procedure)** Es wurde jede Dosisgruppe mit der Vehikelgruppe innerhalb einer Anwendungsgruppe vergleichen. Alle paarweisen Vergleiche wurden mit Hilfe eines statistischen Models berechnet, das nur 2 Behandlungsgruppen beinhaltet (Ingenolmebutat Gel vs. Vehikelgel). Das multiple Vergleichsverfahren nach Hochberg wurde für den primären und alle sekundären Wirksamkeitsendpunkt angewandt: Zur Kontrolle der Typ I Fehlerrate bei 0,05 wird die Methode nach Hochberg folgendermaßen umgesetzt: • Wenn der höchste p-Wert aus 3 Vergleichen ≤ 0,05 ist, sind alle 3 Vergleiche statistisch signifikant • Wenn der zweithöchste p-Wert ≤ 0,025 ist, sind die 2 Vergleiche mit einem kleineren p-Wert statistisch signifikant • Wenn der kleinste p-Wert ≤0,0167 ist, ist dieser Vergleich statistisch signifikant • Keiner der Vergleiche ist statistisch signifikant Für alle anderen Wirksamkeitsendpunkte wurde die paarweise Analyse ohne Adjustierung des p-Wertes durchgeführt.	
-	**Resultate**		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)		
13 a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Patienten wurden in 30 Zentren gescreent. a) Davon wurden 265 randomisiert: **2 Tage Behandlung**: 33 Patienten Vehikelgel 33 Patienten Ingenolmebutat Gel (0,005 %) 34 Patienten Ingenolmebutat Gel (0,01 %) 33 Patienten Ingenolmebutat Gel (0,015) **3 Tage Behandlung**: 33 Patienten Vehikelgel 33 Patienten Ingenolmebutat Gel (0,005 %) 34 Patienten Ingenolmebutat Gel (0,01 %) 32 Patienten Ingenolmebutat Gel 0,015	A 45, 49

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		b) Davon schlossen 260 Patienten die Studie wie geplant ab: **2 Tage Behandlung**: 31 Patienten Vehikelgel 32 Patienten Ingenolmebutat Gel (0,005 %) 34 Patienten Ingenolmebutat Gel (0,01 %) 33 Patienten Ingenolmebutat Gel (0,015) **3 Tage Behandlung**: 33 Patienten Vehikelgel 31 Patienten Ingenolmebutat Gel (0,005 %) 34 Patienten Ingenolmebutat Gel (0,01 %) 32 Patienten Ingenolmebutat Gel (0,015) c) Alle randomisierten Patienten wurden für die primären Zielkriterien berücksichtigt.	
13 b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Abbruch der Studie nach Randomisierung: 5 Patienten: 1 Patient (2 Tage, Vehikelgel): Widerruf der Einwilligung 1 Patient (2 Tage, Vehikelgel): andere Gründe 1 Patient (2 Tage, Ingenolmebutat Gel 0,005 %): andere Gründe 1 Patient (3 Tage, Ingenolmebutat Gel 0,005 %): unerwünschtes Ereignis 1 Patient (3 Tage, Ingenolmebutat Gel 0,005 %): Widerruf der Einwilligung	A46
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14 a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 24. Juni 2008 randomisiert und der letzte Patient schloss am 20. Oktober 2008 die Studie ab. Eine Nachbeobachtung wurde erforderlich, wenn Patienten bei Studienabschluss an Tag 57 therapiebedingte UEs oder lokale Hautreaktionen, Narbenbildung oder Hyperpigmentierung aufwiesen. Diese waren alle 28 Tage bis zur Verheilung oder bis zum Erreichen einer klinischen Stabilität weiter zu beobachten.	A 32, 33
14 b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär nach Studienprotokoll beendet.	
a: nach CONSORT 2010.			
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; SCC: squamous cell carcinoma (Spinozelluläres Karzinom); KI: Konfidenzintervall; IVR/IWR: Interactive Voice Response /Interactive Web Response (Interaktives web-basiertes Spracherkennungsprogramm); LOCF: Last observation carried forward; BCC: Basal cell carcinoma (Basalzellkarzinom); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; PP: Per Protocol; SD: Standardabweichung			

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

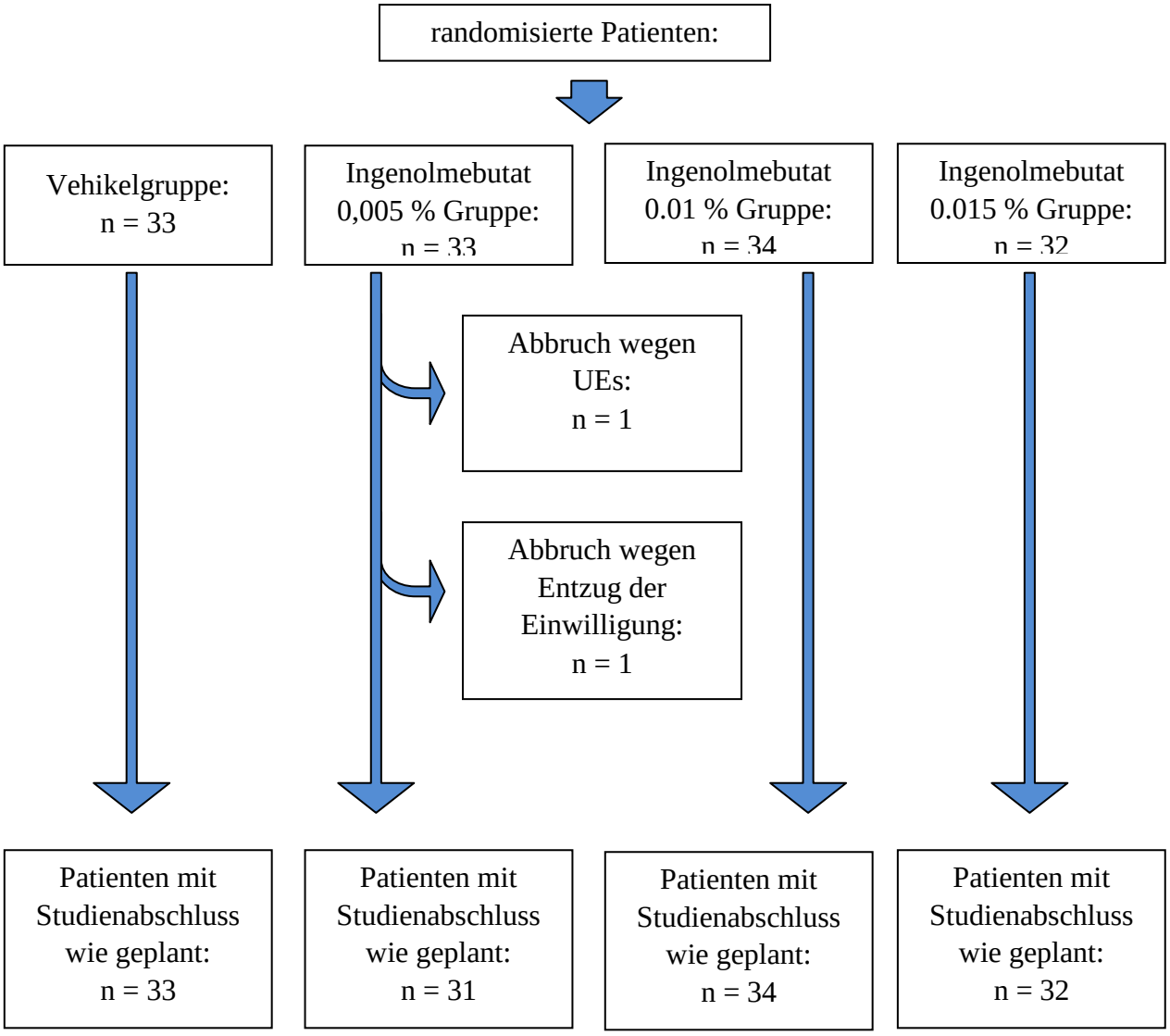


Abbildung 4-11: Flow-Chart für Studie PEP005-015
Dargestellt sind nur die Studienarme der Patienten, die 3 Tage behandelt wurden.

Tabelle 4-179 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEP005-016

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
-	**Studienziel**		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) im Vergleich zum Vehikelgel bei einmal täglicher Verabreichung an drei aufeinanderfolgenden Tagen auf einem 25 cm^2 großen zusammenhängenden auf dem Kopf (Gesicht und Kopfhaut) lokalisierten Behandlungsgebiet zu evaluieren. Die statistischen Hypothesen für diese Studie waren: Nullhypothese: H0: Es existiert kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Alternative Hypothese: H1: Es existiert ein Unterschied (zweiseitig) zwischen den Behandlungsgruppen.	A18, 39
-	**Methoden**		
3	Studiendesign		
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Vehikel-kontrollierte, parallelgruppierte Studie. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Ingenolmebutat Gel, (0,015 %) oder Vehikelgel randomisiert.	A19, 24
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen des Protokolls wurden vorgenommen, bevor Patienten eingeschlossen wurden.	A46
4	Probanden / Patienten		
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Verständnis der Studie und Einwilligung die verschriebene Dosierung einzuhalten, regelmäßige Teilnahme an Studienvisiten und Kommunikation von UEs und über Einnahme von Begleitmedikation 2. Einreichen und Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung im Vorfeld vom Studienablauf einschließlich jeglicher Änderung der Medikation zur Vorbereitung des Studieneintritts 3. Einwilligung zur fotographischen Dokumentation des ausgewählten Behandlungsbereichs und zur Benutzung der Bilder als Datenmaterial der Studie 4. Männer und Frauen ab 18 Jahren 5. Nicht gebärfähige Frauen mit einem Follikel-stimulierendes Hormon Serumspiegel ≥ 40 mIU/mL oder klinisch bestätigter Sterilität 6. Gebärfähige Frauen mit negativem Serum- und	A19, 20

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Urinschwangerschaftstest vor Beginn der Behandlung, die einwilligen, ein sicheres Kontrazeptivum für die Dauer der Studie anzuwenden. Zulässige Kontrazeptiva waren: • Injizierbare oder implantierbare Hormone • Intrauterinpessar • Chirurgische Sterilisation • Transluminale Sterilisation • Chirurgische Sterilisation des Partners • Vollständige Abstinenz von 2 Wochen vor und während der Studie 7. Patienten mit 4 bis 8 klinisch sichtbaren und diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines zusammenhängenden 25cm^2 großen Behandlungsbereichs auf dem Kopf (Gesicht oder Kopfhaut). **Ausschlusskriterien:** 1. Behandlungsbereich: • Jegliche Stelle jenseits von Gesicht oder Kopfhaut • Näher als 5 cm an einer nicht vollständig verheilten Wunde; • Näher als 10 cm an einem vermutlichen BCC oder SCC und/oder • Auf einem Bereich, der schon mit Ingenolmebutat Gel behandelt wurde. 2. Läsionen im Behandlungsbereich mit einem atypischen klinischen Aussehen (z.B. hypertroph, hyperkeratotisch, rekalzitrante Krankheiten, und/oder Hauthorn). 3. Krankheitsgeschichte anderer Hautkrankheiten, die auf die Evaluierung der Studienmedikation störend wirkt (z.B. Ekzem, instabile Psoriasis, Xeroderma pigmentosum). 4. Klinische Diagnose/Krankengeschichte oder nachweisliche Krankheit, die den/die Patient/in einem unangemessenen Risiko eines erheblichen UEs aussetzen oder die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit während der Studie beeinträchtigen würde 5. Von der Norm abweichende, medizinisch bedeutsame und den Patienten gefährdende oder die Analyse der Ergebnisse beeinflussende Laborergebnisse oder Vitalparameter, 6. Wahrscheinliche Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes. 7. Bekannte Empfindlichkeit oder Allergie gegen einen Bestandteil des Ingenolmebutat Gel. 8. Voraussichtliche starke Bestrahlung mit ultraviolettem Licht (z.B. Sonnenlicht) oder	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Benutzung von Solarien. 9. Anmeldung oder Teilnahme an einer klinischen Studie bis 30 Tage vor Teilnahme an dieser Studie. Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 2 Wochen vor der Screening Visite: 10. Kosmetische oder therapeutische Prozedur (z.B. Kryotherapie, chirurgische Entfernung, Kürettage, Dermabrasion, mittel oder tiefergehendes chemisches Peeling, Phototherapie) innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich 11. Säure enthaltende therapeutische Produkte (z.B. Salicylsäure oder Fruchtsäure wie Alpha- und Betahydroxysäuren und Glykolsäure), topische Retinoide oder leichte chemische Peelings innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich 12. Topische Salben (nicht-medikamentöse Lotion oder Creme waren zulässig) oder topische Steroide innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 4 Wochen vor der Screening-Visite: 13. Behandlung mit Immunmodulatoren (z.B. Azathioprin), zytotoxische Medikamente (z.B. Cyklophosphamid, Vinblastin, Chlorambucil, Methotrexat, Podophyllin, Camptothecin) oder Interferone/Interferoninduzierer. 14. Behandlung mit systemischer Medikation, die das Immunsystem supprimieren (z.B. Cyclosporin, Prednison, Methotrexat, Alefacept, Infliximab). 15. Behandlung/Therapie mit UVB Licht. Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 8 Wochen vor der Screening-Visite: 16. Behandlung mit 5-FU, Imiquimod, Diclofenac oder photodynamischer Therapie innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 6 Monate vor der Screening-Visite: 17. Behandlung mit systemischen Retinoiden (z.B. Isotretinoin, Acitretin, Bexaroten).	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studienmedikation wurde zu Hause selbst von den Patienten aufgetragen. Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen wurden in den Studienzentren durchgeführt. 21 Studienzentren nahmen teil (19 in den USA und 2 in Australien)	A19, A48
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	**Ingenolmebutat Gel Gruppe:** Patienten sollten das Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gel einmal täglich zur gleichen Uhrzeit an drei	A22, 23

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
	Administration etc.	aufeinanderfolgenden Tagen auf den von Facharzt selektierten und mit einem permanenten Marker markierten Behandlungsbereich gleichmäßig auftragen und 15 Minuten trocknen lassen. **Gruppe Vehikelgel:** Die Administration erfolgte wie beim Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Studie. Das Vehikelgel war identisch zum Ingenolmebutat Gel ohne den Wirkstoff. Einzeldosis-Tuben hatten ein Füllgewicht von 0,49g Gel und wurden so konstruiert, dass sie 230mg (250µl) Gel abgaben, um sicherzugehen, dass eine konsistente Dosis von 10 µl/100 mm^2 verabreicht wurde.	
6	Zielkriterien		
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** <u>Wirksamkeit:</u> Vollständige Abheilungsrate der nicht-HK/HT AK Läsionen, definiert als Anteil der Patienten die an Tag 57 keine klinisch erkennbaren Läsionen in der ausgewählten Behandlungsfläche mehr aufweisen. **Sekundäres Zielkriterium:** <u>Wirksamkeit:</u> Partielle Abheilungsrate, definiert als Anteil der Patienten, die an Tag 57 eine Reduktion in der Anzahl der Läsionen um 75 % oder mehr verglichen zur Baseline aufweisen Die prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen an Tag 57 im Vergleich zur Baseline. Die Wirksamkeit wurde bei Baseline (am Tag der ersten Behandlung vor der Behandlung) und an Tag 57 nach Behandlung (Ende der Studie) bewertet. Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt: • Dermatologische Untersuchung durch einen amtlich zertifizierten Dermatologen, jeweils der selbe für alle Visiten eines Patienten wenn möglich • Die Zählung und Beurteilung der Läsionen wurde im Rahmen der Bewertung der klinischen AK Läsionen durchgeführt. Hierbei wurden das Erscheinungsbild der Läsionen bei Baseline sowie das Vorhandensein von neuen Läsionen untersucht. <u>Sicherheit:</u> Die Sicherheit wurde während der Visiten an den Tagen 1, 4, 8, 15, 29 und 57 bewertet. Folgende Kriterien wurden untersucht: • UEs, nach der ICH E2A Leitlinie (*Clinical Safety Data Management: Definitions and*	A18, 19, 27-33, 35-36

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Standards for Expedited Reporting) • LSR, deskriptiv und fotographisch, anhand der von Sponsor und praktizierenden Dermatologen entwickelten LSR-Skala: Erythem, Schuppung, Krustenbildung, Schwellung, Eiterung, Ulzeration • Pigmentierungsstörungen (Hyper- und Hypopigmentierung) und Narbenbildung • Labortests. Labortests wurden von einem zentralen Labor ausgewertet und die Ergebnisse von den Untersuchern bewertet. Bei auffälligen Werten mussten weitere Labortests erfolgen • Vitalparameter • Physische Untersuchung durch einen lizensierten Mediziner (medizinischer Assistent, Studienschwester, Arzt und/oder vergleichbares) • Elektrokardiogramm Folgevisiten nach Studienende wurden alle 7 bis 28 Tage für alle Patienten durchgeführt, die noch nicht abgeklungene therapiebedingte UEs oder LSRs am Tag 57 hatten (falls der LSR-Grad größer als bei Baseline war). Diese Patienten wurden so lange beobachtet bis das Ereignis abgeklungen oder klinisch stabil war. Bei therapiebedingten Veränderungen der Pigmentierungsstörungen oder Narbenbildung, die größer als bei Baseline waren, mussten die Patienten alle 28 Tage weitere Folgevisiten nach Studienende absolvieren bis das Ereignis für einen Zeitraum von 6 Monaten abgeklungen war, es sei denn es war klinisch nicht signifikant. **Patientenberichtete Endpunkte** Die Patientenzufriedenheit wurde mit dem TSQM Version 1.4 (validierter Fragebogen) an Tag 57 erfasst, die hautkrankheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem Skindex-16 Dermatological Survey (validierter Fragebogen) an den Tagen 1, 8, 29 und 57 erfasst.	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es liegen keine direkten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vor.	A45
7	Fallzahl		
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die statistische Power von über 95 % konnte nach Berechnung auf Grundlage von Studie PEP005-015 in einer Behandlungsgruppe von 25 Personen erreicht werden. Die Auswahl der Gruppengröße von 125 in dieser Phase 3 Studie wurde daher nicht aufgrund statistischer Überlegungen zur Wirksamkeit festgesetzt, sondern aufgrund der Notwendigkeit eine ausreichend große Gruppe zu behandeln, um die Inzidenz von UEs in prä-Marketing Studien zu	A37

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		ermitteln. Der Einschluss von 125 Patienten pro Gruppe je Phase 3 Studie (PEP005-016 and PEP005-025) entspricht diesem Ziel.	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen geplant und durchgeführt.	A40
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge		
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein dynamisches Randomisierungsschema wurde angewendet um eine annähernde 1:1 Verteilung zwischen Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und Vehikelgel zu erreichen.	A24
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Studienzentrum und nach Lokalisation des Behandlungsareails (Gesicht oder Kopfhaut) stratifiziert. Der Prozentsatz von Gesicht- oder Kopfhaut-behandelter Patienten wurde kontrolliert, so dass die zu behandelnde Patientenpopulation repräsentiert wurde. Ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten sollten im Gesicht behandelt werden und 20 % sollten an der Kopfhaut behandelt werden. Dieses Verhältnis wurde basierend auf publizierten Umfrageergebnissen festgelegt, die die anatomische Lokalisation von AK Läsionen bei Patienten aufgeführt hat, die Behandlung ihrer AK in Anspruch nehmen wollten. Das IVR/IWR System ordnete ein Studienmedikationskit zu jedem Patienten zu, der randomisiert wurde.	A24
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studienmedikation wurde zentral über ein IVR/IWR System zufällig in einem 1:1 Verhältnis zu Ingenolmebutat Gel, (0,015 %) oder zu Vehikelgel zugeteilt. Die Studienmedikation wurde für jeden Patienten in eine Studienmedikamentebox gepackt, die 3 Einzeldosistuben enthielt. Die Studienmedikation wurde von DPT Laboratories (San Antonio, TX) hergestellt und verpackt. Sie wurde gemäß der ICH und 21 CFR Leitlinien von Almac Clinical Services (Durham, NC) markiert und verpackt. Folgende Chargen der Studienmedikation wurden genutzt: BBW-C (Ingenolmebutat Gel (0,015 %)) und BCA-C und BCA-1C (Vehikelgel).	A22, 24
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen	Die Studienmedikation wurde zentral über ein IVR/IWR System zufällig von Almac Technologies, 221 Main Street, Suite 780 San Francisco, CA 94105, United States zugeteilt. Die Probanden wurden von Mitarbeitern der	A14, 24

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
	zu?	Studienzentren in die Studie aufgenommen. Das Studienzentrum teilte den Patienten die Studienmedikamenteboxen aus.	
11	Verblindung		
11 a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine doppelblinde Studie. Der Sponsor, die clinical research organization, der Untersuchende, das Personal am Studienzentrum und der Patient waren verblindet. Die Integrität der Studie wurde beibehalten durch die blinde Beobachtung der Behandlung. Die Verblindung durfte laut Protokoll nur bei Patienten aufgehoben werden, wenn es zu einem Notfall kommt, bei der die Gruppenzuteilung aus medizinischen Gründen offengelegt werden muss. In dieser Studie wurde keine Verblindung aufgedeckt.	A25
11 b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation für Verum (Ingenolmebutat Gel (0,015 %)) und Kontrolle (Vehikelgel) sah identisch aus.	A23
12	Statistische Methoden		
12 a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Hypothesen wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet mit der Ausnahme von Treatment-by-Site Interaktionen, die bei einem p-Wert ≤ 0,01 als statistisch signifikant galten. Die Nullhypothese für alle Vergleiche der Behandlungsgruppen war, dass es keinen Unterschied zwischen den Gruppen gibt vs. die Alternativhypothese, dass es einen Unterschied zwischen den Gruppen gibt. Die primäre Analyse wurde auf die ITT Population angewandt. **Primäres Zielkriterium:** Die vollständige Abheilungsrate am Tag 57 wurde zwischen den Behandlungsgruppen in der ITT Population mittels (CMH Test stratifiziert nach Analysegebiet verglichen. Analysegebiete setzten sich zusammen aus geographisch nah beieinander liegenden Studienzentren, die weniger als 8 Patienten pro Behandlungsgruppe in die Studie einbrachten. Vor der primären Analyse wurde der Breslow-Day Test mit einem Signifikanzniveau von 0.10 berechnet, um die Heterogenität der Odds Ratio über die Analysegebiete zu untersuchen. Bei einem statistisch signifikanten Ergebnis folgte eine exploratorische Analyse, um eine angemessene Erhebung des Einflusses von Site-by-Treatment Interaktionen auf die Studienergebnisse zu machen. **Sekundäres Zielkriterium**	A39, 42-45

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Die partielle Abheilungsrate am Tag 57 wurde mit derselben Analyse in der ITT Population ausgewertet wie das primäre Zielkriterium. Fehlende Werte für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte vollständige und partielle Abheilungsrate wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Bei solchen Patienten bei denen nur ein Baseline-Wert vorhanden war wurde der Baseline-Wert verwendet und somit von keiner Veränderung ausgegangen. **Weitere Zielkriterien** Die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen und die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde für jede Behandlungsgruppe in der ITT Population anhand von deskriptiven Statistiken (z.B. Mittelwert, SD, Median, Minimum, Maximum) zusammengefasst. **Sicherheit** Für die Analyse der Sicherheit wurden alle ITT Patienten untersucht, die mindestens eine Behandlung und mindestens eine Sicherheitsuntersuchung nach Studienbeginn bekamen. Anzahl und prozentualer Anteil von Patienten mit Behandlungen an 1, 2 oder 3 Tagen wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Sicherheits-Endpunkte beinhalteten die Inzidenzrate von Patienten, die ein UE, SUE, UEs die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zum Abbruch der Studie geführt haben, therapiebedingte UEs, tödliche UEs, die Inzidenz und Grad von LSR, Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung, Veränderungen der klinischen Labortests, Vitalzeichen, körperlichen Untersuchungen und Elektrokardiogramm Befunde. UEs wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Alle weiteren Sicherheits-Endpunkte wurden pro Behandlungsgruppe insgesamt und für jede Visite zusammengefasst. **Patientenberichtete Endpunkte** Die TSQM transformierten Werte von Tag 57 und die Skindex-16 Dermatological Survey transformierten Werte von jeder Visite wurden für die Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die transformierten Werte wurden als kontinuierliche Variablen behandelt und anhand einer ANOVA untersucht. Es gab 2 Änderungen in den geplanten statistischen Analysen: Die AUC Analyse für die LSR-Summenwerte wurde nicht, wie im Protokoll geplant, ausgewertet. Die Zusammenfassung zu der prozentualen Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Läsionen wurde als zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkt aufgenommen, um so den Vergleich mit anderen Studien zu erleichtern.	
12 b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Sensitivitätsanalysen:** Zusätzlich zu den ITT und Patient per Protocol Analysen wurden Sensitivitätsanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt berechnet, in denen alle Missings und Out of Window Beobachtungen (z.B. 50 ≤ Studientag ≤ 85) berücksichtigt wurden. **Subgruppenanalyse:** Die Auswertungen der vollständigen Abheilungsrate wurde mit 95 %-KI (Clopper-Pearson exact) für jede Behandlungsgruppe nach geografischer Lokalisation (USA oder Australien), Geschlecht, Altersgruppe (< 65 oder ≥ 65), Anzahl der Läsionen bei Baseline (4, 5, 6 oder 7, 8), Hauttyp (Fitzpatrick I/II oder III/IV/V/VI) und Behandlungsbereich (Gesicht oder Kopfhaut) dargestellt. Für jede Subgruppe wurde die Wald Odds Ratio mit 95 %-KI berechnet. Innerhalb jeder Subgruppe wurden die Behandlungsgruppen mit Hilfe von Fisher's Exact Test verglichen. Der primäre Endpunkt wurde zusätzlich pro Analysegebiet ohne statistisches Testen ausgewertet.	A 41-43, 68
-	**Resultate**		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)		
13 a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	422 Patienten wurden an 21 Zentren gescreent. d) Davon wurden 269 randomisiert:135 Patienten in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 134 Patienten in der Vehikelgruppe e) 132 Patienten in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 127 Patienten in der Vehikelgruppe schlossen die Studie wie geplant ab. f) Alle randomisierten Patienten wurden für die primären Zielkriterien berücksichtigt: 135 Patienten in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 134 Patienten in der Vehikelgruppe	A48
13 b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe: 1 Patient: Abbruch aufgrund von UEs 2 Patienten: zogen Einwilligungserklärung zurück Vehikelgruppe: 1 Patient: Abbruch aufgrund von UEs 5 Patienten: zogen Einwilligungserklärung zurück 1 Patient: Protokollverletzung	A48
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14 a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden	Der erste Patient wurde am 5. Juni 2009 randomisiert und der letzte Patient schloss am 10. September 2009	A48-49

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
	/ Patienten und der Nachbeobachtung	die Studie ab. 1 Patient (Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gel Gruppe) hatte eine Folgevisite an Tag 80 aufgrund von Hypopigmentierung.	
14 b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär nach Studienprotokoll beendet.	
a: nach CONSORT 2010.			
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; SCC: squamous cell carcinoma (Spinozelluläres Karzinom); KI: Konfidenzintervall; IVR/IWR: Interactive Voice Response /Interactive Web Response (Interaktives web-basiertes Spracherkennungsprogramm); LOCF: Last observation carried forward; CMH: Cochran-Mantel-Haentzel; LSR: Lokale Hautreaktion; ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschtes Ereignis; ANOVA: Varianzanalyse; AUC: Area Under the Curve; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; SD: Standardabweichung			

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

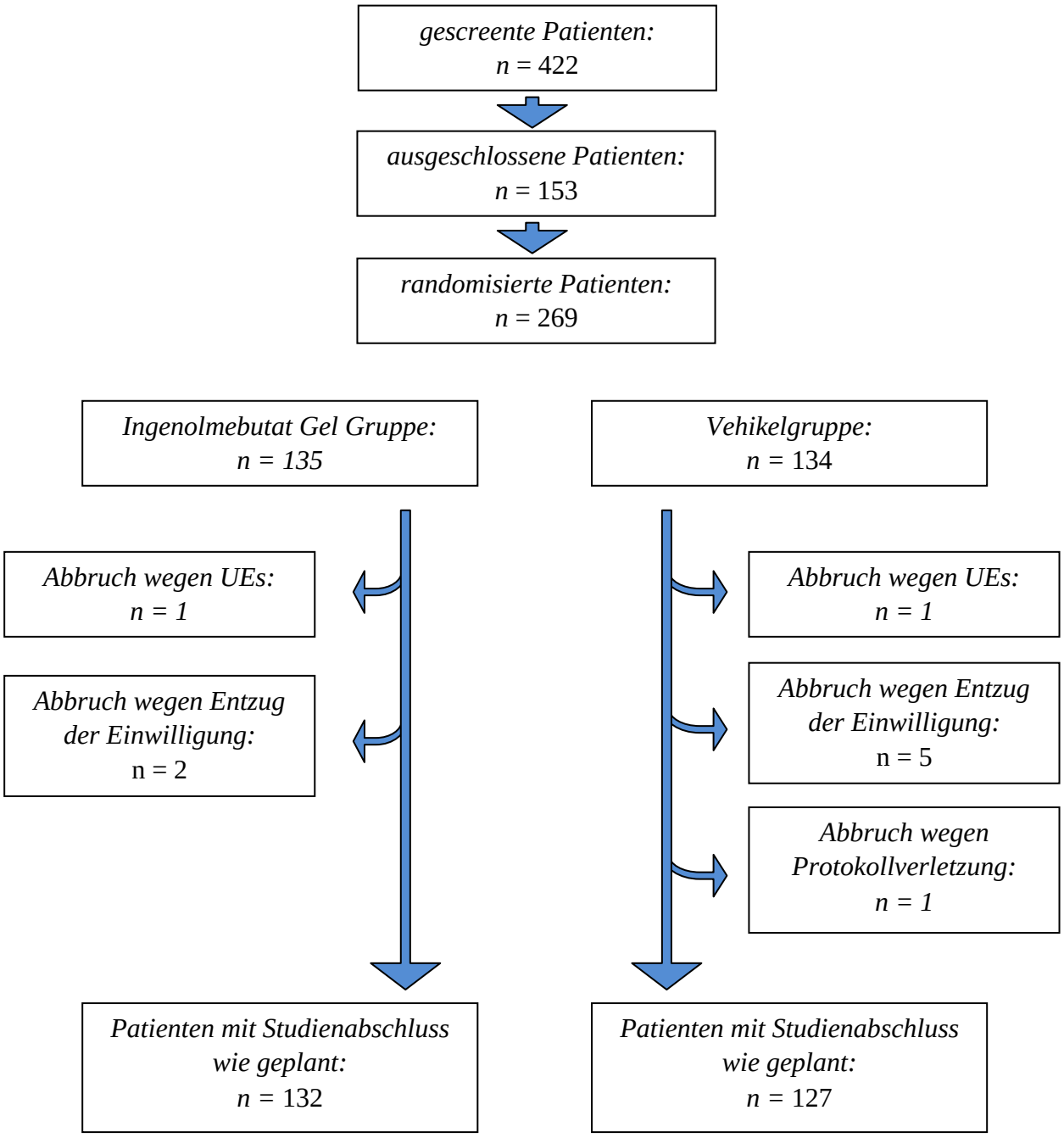


Abbildung 4-12: Flow-Chart für Studie PEP005-016

Tabelle 4-180 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEP005-025

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
-	**Studienziel**		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) im Vergleich zum Vehikelgel bei einmal täglicher Verabreichung an drei aufeinanderfolgenden Tagen auf einem 25 cm^2 großen zusammenhängenden auf dem Kopf (Gesicht und Kopfhaut) lokalisierten Behandlungsgebiet zu evaluieren. Die statistischen Hypothesen für diese Studie waren: Nullhypothese: H0: Es existiert kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Alternative Hypothese: H1: Es existiert ein Unterschied (zweiseitig) zwischen den Behandlungsgruppen.	A18, 39
-	**Methoden**		
3	Studiendesign		
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Vehikel-kontrollierte, parallelgruppierte Studie. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Ingenolmebutat Gel (0,015 %) oder Vehikelgel randomisiert.	A19, 24
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen des Protokolls wurden vorgenommen, bevor Patienten eingeschlossen wurden.	A46
4	Probanden / Patienten		
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Verständnis der Studie und Einwilligung die verschriebene Dosierung einzuhalten, regelmäßige Teilnahme an Studienvisiten und Kommunikation von UEs und über Einnahme von Begleitmedikation 2. Einreichen und Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung im Vorfeld vom Studienablauf einschließlich jeglicher Änderung der Medikation zur Vorbereitung des Studieneintritts 3. Einwilligung zur fotographischen Dokumentation des ausgewählten Behandlungsbereichs und zur Benutzung der Bilder als Datenmaterial der Studie 4. Männer und Frauen ab 18 Jahren 5. Nicht gebärfähige Frauen mit einem FSH Serumspiegel ≥ 40 mIU/mL oder klinisch bestätigter Sterilität 6. Gebärfähige Frauen mit negativem Serum- und Urinschwangerschaftstest vor Beginn der	A19-21

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Behandlung, die einwilligen, ein sicheres Kontrazeptivum für die Dauer der Studie anzuwenden. Zulässige Kontrazeptiva waren: • Injizierbare oder implantierbare Hormone • Intrauterinpessar • Chirurgische Sterilisation • Transluminale Sterilisation • Chirurgische Sterilisation des Partners • Vollständige Abstinenz von 2 Wochen vor und während der Studie 7. Patienten mit 4 bis 8 klinisch sichtbaren und diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines zusammenhängenden 25cm^2 großen Behandlungsbereichs auf dem Kopf (Gesicht oder Kopfhaut). **Ausschlusskriterien:** 1. Behandlungsbereich: • Jegliche Stelle jenseits von Gesicht oder Kopfhaut • Näher als 5 cm an einer nicht vollständig verheilten Wunde; • Näher als 10 cm an einem vermutlichen BCC oder SCC und/oder • Auf einem Bereich, der schon mit Ingenolmebutat Gel behandelt wurde. 2. Läsionen im Behandlungsbereich mit einem atypischen klinischen Aussehen (z.B. hypertroph, hyperkeratotisch, rekalzitrante Krankheiten, und/oder Hauthorn). 3. Krankheitsgeschichte anderer Hautkrankheiten, die auf die Evaluierung der Studienmedikation störend wirkt (z.B. Ekzem, instabile Psoriasis, Xeroderma pigmentosum). 4. Klinische Diagnose/Krankengeschichte oder nachweisliche Krankheit, die den/die Patient/in einem unangemessenen Risiko eines erheblichen UEs aussetzen oder die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit während der Studie beeinträchtigen würde 5. Von der Norm abweichende, medizinisch bedeutsame und den Patienten gefährdende oder die Analyse der Ergebnisse beeinflussende Laborergebnisse oder Vitalparameter, 6. Wahrscheinliche Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes. 7. Bekannte Empfindlichkeit oder Allergie gegen einen Bestandteil des Ingenolmebutat Gel. 8. Voraussichtliche starke Bestrahlung mit UV Licht (z.B. Sonnenlicht) oder Benutzung von Solarien. 9. Anmeldung oder Teilnahme an einer klinischen Studie bis 30 Tage vor Teilnahme an dieser Studie.	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 2 Wochen vor der Screening Visite 10. Kosmetische oder therapeutische Prozedur (z.B. Kryotherapie, chirurgische Entfernung, Kürettage, Dermabrasion, mittel oder tiefergehendes chemisches Peeling, Phototherapie) innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich 11. Säure enthaltende therapeutische Produkte (z.B. Salicylsäure oder Fruchtsäure wie Alpha- und Betahydroxysäuren und Glykolsäure), topische Retinoide oder leichte chemische Peelings innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich 12. Topische Salben (nicht-medikamentöse Lotion oder Creme waren zulässig) oder topische Steroide innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 4 Wochen vor der Screening Visite: 13. Behandlung mit Immunmodulatoren (z.B. Azathioprin), zytotoxische Medikamente (z.B. Cyklophosphamid, Vinblastin, Chlorambucil, Methotrexat, Podophyllin, Camptothecin) oder Interferone/Interferoninduzierer. 14. Behandlung mit systemischer Medikation, die das Immunsystem supprimieren (z.B. Cyclosporin, Prednison, Methotrexat, Alefacept, Infliximab). 15. Behandlung/Therapie mit UVB Licht. Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 8 Wochen vor der Screening Visite: 16. Behandlung mit 5-FU, Imiquimod, Diclofenac oder photodynamischer Therapie innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 6 Monate vor der Screening Visite: 17. Behandlung mit systemischen Retinoiden (z.B. Isotretinoin, Acitretin, Bexaroten).	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studienmedikation wurde zu Hause selbst von den Patienten aufgetragen. Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen wurden in den Studienzentren durchgeführt. 21 Studienzentren nahmen teil (19 in den USA und 2 in Australien)	A18, A48
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Ingenolmebutat Gel Gruppe:** Patienten sollten das Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gel einmal täglich zur gleichen Uhrzeit an drei aufeinanderfolgenden Tagen auf den von Facharzt selektierten und mit einem permanenten Marker markierten Behandlungsbereich gleichmäßig auftragen und 15 Minuten trocknen lassen. **Vehikelgruppe:** Die Administration erfolgte wie beim Ingenolmebutat	A22

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Gel (0,015 %). Das Vehikelgel war identisch zum Ingenolmebutat Gel ohne den Wirkstoff. Einzeldosis-Tuben hatten ein Füllgewicht von 0,49 g Gel und wurden so konstruiert, dass sie 230mg (250 µl) Gel abgaben, um sicherzugehen, dass eine konsistente Dosis von 10 µl/100 mm^2 verabreicht wurde.	
6	Zielkriterien		
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Wirksamkeit: Vollständige Abheilungsrate der nicht-HK/HT AK Läsionen, definiert als Anteil der Patienten die an Tag 57 keine klinisch erkennbaren Läsionen in der ausgewählten Behandlungsfläche mehr aufweisen. **Sekundäres Zielkriterium:** Wirksamkeit: Partielle Abheilungsrate, definiert als Anteil der Patienten, die an Tag 57 eine Reduktion in der Anzahl der Läsionen um 75 % oder mehr verglichen zur Baseline aufweisen Die prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen an Tag 57 im Vergleich zur Baseline. Die Wirksamkeit wurde bei Baseline (am Tag der ersten Behandlung vor der Behandlung) und an Tag 57 nach Behandlung (Ende der Studie) bewertet. Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt: • Dermatologische Untersuchung durch einen amtlich zertifizierten Dermatologen, jeweils der selbe für alle Visiten eines Patienten wenn möglich • Die Zählung und Beurteilung der Läsionen wurde im Rahmen der Bewertung der klinischen AK Läsionen durchgeführt. Hierbei wurden das Erscheinungsbild der Läsionen bei Baseline sowie das Vorhandensein von neuen Läsionen untersucht. **Sicherheit:** Die Sicherheit wurde während der Visiten an den Tagen 1, 4, 8, 15, 29 und 57 bewertet. Folgende Kriterien wurden untersucht: • UEs, nach der ICH E2A Leitlinie (*Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*) • LSR, deskriptiv und fotographisch, anhand der von Sponsor und praktizierenden Dermatologen entwickelten LSR-Skala: Erythem, Schuppung, Krustenbildung, Schwellung, Eiterung, Ulzeration • Pigmentierungsstörungen (Hyper- und	A18, 27-33, 35-36

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Hypopigmentierung) und Narbenbildung • Labortests. Labortests wurden von einem zentralen Labor ausgewertet und die Ergebnisse von den Untersuchern bewertet. Bei auffälligen Werten mussten weitere Labortests erfolgen • Vitalparameter • Physische Untersuchung durch einen lizensierten Mediziner (mediziniser Assistent, Studienschwester, Arzt und/oder vergleichbares) • Elektrokardiogramm Folgevisiten nach Studienende wurden alle 7 bis 28 Tage für alle Patienten durchgeführt, die noch nicht abgeklungene therapiebedingte UEs oder LSRs am Tag 57 hatten (falls der LSR-Grad größer als bei Baseline war). Diese Patienten wurden so lange beobachtet bis das Ereignis abgeklungen oder klinisch stabil war. Bei therapiebedingten Veränderungen der Pigmentierung oder Narbenbildung, die größer als bei Baseline waren, mussten die Patienten alle 28 Tage weitere Folgevisiten nach Studienende absolvieren bis das Ereignis für einen Zeitraum von 6 Monaten abgeklungen war es sei denn es war klinisch nicht signifikant. **Patientenberichtete Endpunkte** Die Patientenzufriedenheit wurde mit dem TSQM Version 1.4 (TSQM, validierter Fragebogen) an Tag 57 erfasst, die hautkrankheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem Skindex-16 Dermatological Survey (validierter Fragebogen) an den Tagen 1, 8, 29 und 57 erfasst.	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es liegen keine direkten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vor.	A46
7	Fallzahl		
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die statistische Power von über 95 % konnte nach Berechnung auf Grundlage von Studie PEP005-015 in einer Behandlungsgruppe von 25 Personen erreicht werden. Die Auswahl der Gruppengröße von 125 in dieser Phase 3 Studie wurde daher nicht aufgrund statistischer Überlegungen zur Wirksamkeit festgesetzt, sondern aufgrund der Notwendigkeit eine ausreichend große Gruppe zu behandeln, um die Inzidenz von UEs in prä-Marketing Studien zu ermitteln. Einschluss von 125 Patienten pro Gruppe in zwei Phase 3 Studien (PEP005-016 und PEP005-025) entspricht diesem Ziel.	A37
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen geplant und durchgeführt.	A40

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge		
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein dynamisches Randomisierungsschema wurde angewendet um eine annähernde 1:1 Verteilung zwischen Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und Vehikelgel zu erreichen.	A23
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Studienzentrum und nach Lokalisation des Behandlungsareals (Gesicht oder Kopfhaut) stratifiziert. Der Prozentsatz von Gesicht- oder Kopfhaut-behandelter Patienten wurde kontrolliert, so dass die zu behandelnde Patientenpopulation repräsentiert wurde. Ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten sollten im Gesicht behandelt werden und 20 % sollten an der Kopfhaut behandelt werden. Dieses Verhältnis wurde basierend auf publizierten Umfrageergebnissen festgelegt, die die anatomische Lokalisation von AK Läsionen bei Patienten aufgeführt hat, die Behandlung ihrer AK in Anspruch nehmen wollten. Das IVR/IWR System ordnete ein Studienmedikationskit zu jedem Patienten zu, der randomisiert wurde.	A23
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studienmedikation wurde zentral über ein IVR/IWR System zufällig in einem 1:1 Verhältnis zu Ingenolmebutat Gel (0,015 %) oder zu Vehikelgel zugeteilt. Die Studienmedikation wurde für jeden Patienten in eine Studienmedikamentebox gepackt, die 3 Einzeldosistuben enthielt. Die Studienmedikation wurde von DPT Laboratories (San Antonio, TX) hergestellt und verpackt. Sie wurde gemäß der ICH und 21 CFR Leitlinien von Almac Clinical Services (Durham, NC) markiert und verpackt. Folgende Chargen der Studienmedikation wurden genutzt: BBX-C (Ingenolmebutat Gel (0,015 %)) und BCA-C und BCA-1C (Vehikelgel).	A22-24
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studienmedikation wurde zentral über ein IVR/IWR System zufällig von Almac Technologies, 221 Main Street, Suite 780 San Francisco, CA 94105, United States zugeteilt. Die Probanden wurden von Mitarbeitern der Studienzentren in die Studie aufgenommen. Das Studienzentrum teilte den Patienten die Studienmedikamenteboxen aus.	A13, 23
11	Verblindung		
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	Dies war eine doppelblinde Studie. Der Sponsor, die CRO, der Untersuchende, das Personal am Studienzentrum und der Patient waren	A23, 24

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	verblindet. Die Integrität der Studie wurde beibehalten durch die blinde Beobachtung der Behandlung. Die Verblindung durfte laut Protokoll nur bei Patienten aufgehoben werden, wenn es zu einem Notfall kommt, bei der die Gruppenzuteilung aus medizinischen Gründen offengelegt werden muss. In dieser Studie wurde keine Verblindung aufgedeckt.	
11 b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation für Verum (Ingenolmebutat Gel (0,015 %)) und Kontrolle (Vehikelgel) sah identisch aus.	A22
12	Statistische Methoden		
12 a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Hypothesen wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet mit der Ausnahme von Treatment-by-Site Interaktionen, die bei einem p-Wert ≤ 0,01 als statistisch signifikant galten. Die Nullhypothese für alle Vergleiche der Behandlungsgruppen war, dass es keinen Unterschied zwischen den Gruppen gibt vs. die Alternativhypothese, dass es einen Unterschied zwischen den Gruppen gibt. Die primäre Analyse wurde auf die ITT Population angewandt. **Primäres Zielkriterium:** Die vollständige Abheilungsrate am Tag 57 wurde zwischen den Behandlungsgruppen in der ITT Population mittels CMH Test stratifiziert nach Analysegebiet verglichen. Analysegebiete setzten sich zusammen aus geographisch nah beieinander liegenden Studienzentren, die weniger als 8 Patienten pro Behandlungsgruppe in die Studie einbrachten. Vor der primären Analyse wurde der Breslow-Day Test mit einem Signifikanzniveau von 0,10 berechnet, um die Heterogenität der Odds Ratio über die Analysegebiete zu untersuchen. Bei einem statistisch signifikanten Ergebnis folgte eine exploratorische Analyse, um eine angemessene Erhebung des Einflusses von Site-by-Treatment Interaktionen auf die Studienergebnisse zu machen. **Sekundäres Zielkriterium** Die partielle Abheilungsrate am Tag 57 wurde mit derselben Analyse in der ITT Population ausgewertet wie das primäre Zielkriterium. Fehlende Werte für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte vollständige und partielle Abheilungsrate wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Bei solchen Patienten bei denen nur ein Baseline-Wert vorhanden war wurde der Baseline-Wert verwendet und somit von keiner Veränderung	A39-40, 42-46

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		ausgegangen. **Weitere Zielkriterien** Die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen und die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde für jede Behandlungsgruppe in der ITT Population anhand von deskriptiven Statistiken (z.B. Mittelwert, SD, Median, Minimum, Maximum) zusammengefasst. **Sicherheit** Für die Analyse der Sicherheit wurden alle ITT Patienten untersucht, die mindestens eine Behandlung und mindestens eine Sicherheitsuntersuchung nach Studienbeginn bekamen. Anzahl und prozentualer Anteil von Patienten mit Behandlungen an 1, 2 oder 3 Tagen wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Sicherheits-Endpunkte beinhalteten die Inzidenzrate von Patienten, die ein UE, SUE, UEs die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zum Abbruch der Studie geführt haben, therapiebedingte UEs, tödliche UEs, die Inzidenz und Grad von LSR, Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung, Veränderungen der klinischen Labortests, Vitalzeichen, körperlichen Untersuchungen und Elektrokardiogramm Befunde. UEs wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Alle weiteren Sicherheits-Endpunkte wurden pro Behandlungsgruppe insgesamt und für jede Visite zusammengefasst. **Patientenberichtete Endpunkte** Die TSQM transformierten Werte von Tag 57 und die Skindex-16 Dermatological Survey transformierten Werte von jeder Visite wurden für die Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die transformierten Werte wurden als kontinuierliche Variablen behandelt und anhand der ANOVA Analyse untersucht. Es gab 2 Änderungen in den geplanten statistischen Analysen: Die AUC Analyse für die LSR-Summenwerte wurde nicht, wie im Protokoll geplant, ausgewertet. Die Zusammenfassung zu der prozentualen Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde als zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkt aufgenommen, um so den Vergleich mit anderen Studien zu erleichtern.	
12 b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Sensitivitätsanalysen:** Zusätzlich zu den ITT und Patient per Protocol Analysen wurden Sensitivitätsanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt berechnet, in denen alle Missings und Out of Window Beobachtungen	A41-43

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		(z.B. 50 ≤ Studientag ≤ 85) berücksichtigt wurden. **Subgruppenanalyse:** Die Auswertungen der vollständigen Abheilungsrate wurde mit 95 %-KI (Clopper-Pearson exact) für jede Behandlungsgruppe nach geografischer Lokalisation (USA oder Australien), Geschlecht, Altersgruppe (< 65 oder ≥ 65), Anzahl der Läsionen bei Baseline (4, 5, 6 oder 7, 8), Hauttyp (Fitzpatrick I/II oder III/IV/V/VI) und Behandlungsbereich (Gesicht oder Kopfhaut) dargestellt. Für jede Subgruppe wurde die Wald Odds Ratio mit 95 %-KI berechnet. Innerhalb jeder Subgruppe wurden die Behandlungsgruppen mit Hilfe von Fisher's Exact Test verglichen. Der primäre Endpunkt wurde zusätzlich pro Analysegebiet ohne statistisches Testen ausgewertet.	
-	**Resultate**		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)		
13 a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	406 Patienten wurden an 21 Zentren gescreent. Davon wurden 278 randomisiert:142 Patienten in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 136 Patienten in der Vehikelgruppe 142 Patienten in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 135 Patienten in der Vehikelgruppe schlossen die Studie wie geplant ab. Alle randomisierten Patienten wurden für die primären Zielkriterien berücksichtigt: 142 Patienten in der Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe und 136 Patienten in der Vehikelgruppe	A48
13 b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ingenolmebutat Gel (0,015 %) Gruppe: 0 Patienten Vehikelgruppe: 1 Patient zog die Einwilligungserklärung zurück	A48
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14 a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 5. Juni 2009 randomisiert und der letzte Patient schloss am 2. September 2009 die Studie ab. 1 Patient (Vehikelgruppe) hatte eine Follow-up Behandlung aufgrund von abnormer Proliferation nötig. Exzision an Tag 99 bestätigte ein BCC.	A48-49
14 b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär nach Studienprotokoll beendet.	
a: nach CONSORT 2010.			

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; SCC: squamous cell carcinoma (Spinozelluläres Karzinom); KI: Konfidenzintervall; IVR/IWR: Interactive Voice Response /Interactive Web Response (Interaktives web-basiertes Spracherkennungsprogramm); LOCF: Last observation carried forward; CMH: Cochran-Mantel-Haentzel; LSR: Lokale Hautreaktion; ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschtes Ereignis; FU: Fluorouracil; TSQM: Treatment satisfaction questionnaire for medication; BCC: Basal cell carcinoma (Basalzellkarzinom); FSH: Follikelstimulierendes Hormon; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRO: Clinical research organization (Auftragsforschungsinstitut); SD: Standardabweichung			

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

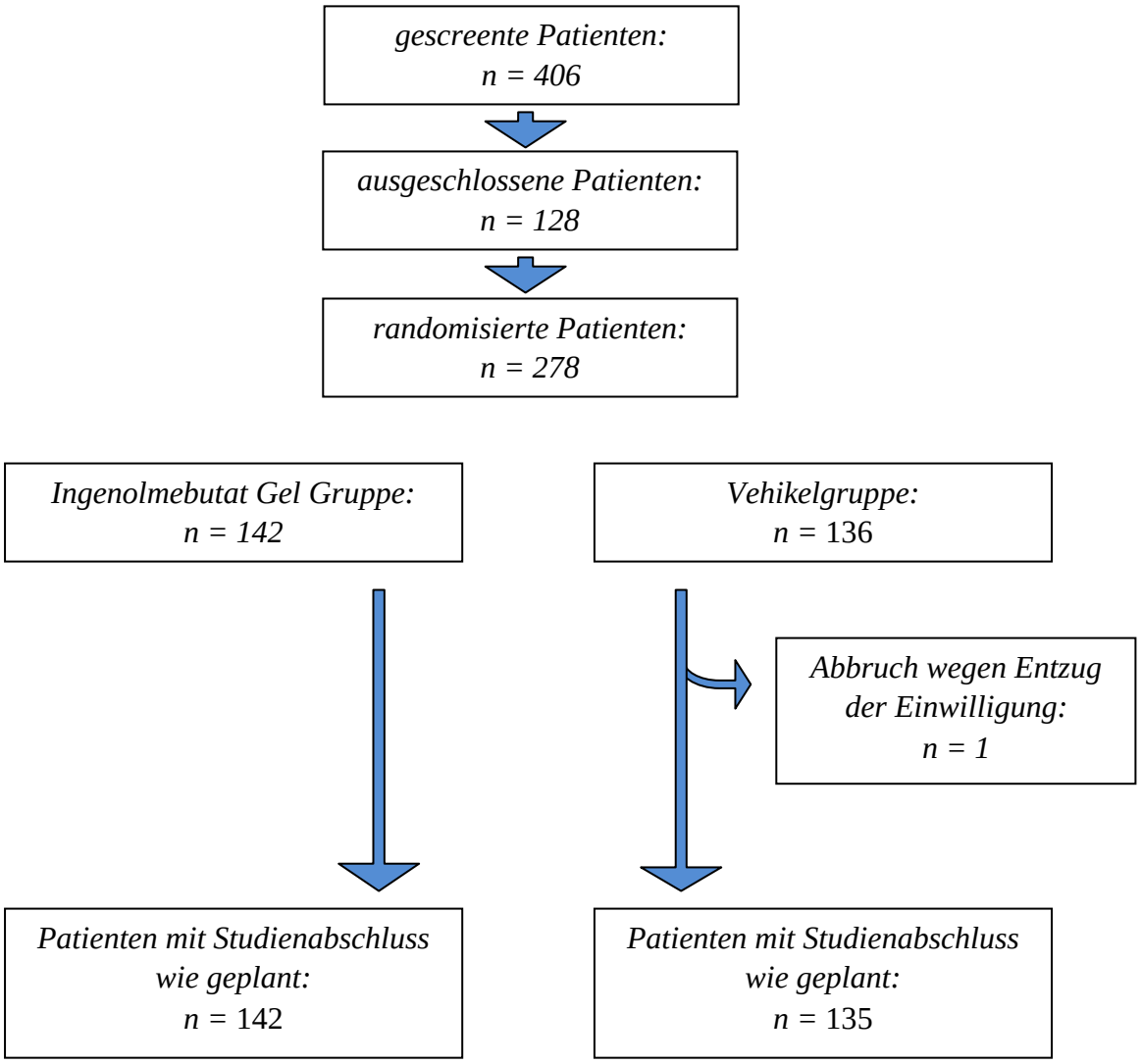


Abbildung 4-13: Flow-Chart für Studie PEP005-025

Studien an Stamm und Extremitäten:

Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEP005-014

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
-	**Studienziel**		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ingenolmebutat Gel 0,05 % im Vergleich zum Vehikelgel bei einmal täglicher Verabreichung an zwei aufeinanderfolgenden Tagen auf einem 25 cm^2 großen zusammenhängenden nicht auf dem Kopf lokalisierten Behandlungsgebiet zu evaluieren. Die statistischen Hypothesen für diese Studie waren: Nullhypothese: H0: Es existiert kein Unterschied in der vollständigen Abheilungsrate der nicht-HK/HT AK Läsionen zwischen der Ingenolmebutat Gel, 0,05 % Gruppe und der Vehikelgruppe an Tag 57. Alternative Hypothese: H1: Es existiert ein Unterschied in der vollständigen Abheilungsrate der nicht-HK/HT AK Läsionen zwischen der Ingenolmebutat Gel, 0,05 % Gruppe und der Vehikelgruppe an Tag 57.	A18, 40
-	**Methoden**		
3	Studiendesign		
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Vehikel-kontrollierte, parallelgruppierte Studie. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Ingenolmebutat Gel, 0,05 % oder Vehikelgel randomisiert.	A19
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Berichtigung der Version der Skala zur Bewertung der LSRs: Am 5.11.2008 wurde die korrekte Version der Skala in Appendix 4 eingefügt und die Studienzentren zur schriftlichen Kenntnisnahme der Änderung aufgefordert.	A45
4	Probanden / Patienten		
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Verständnis der Studie und Einwilligung die verschriebene Dosierung einzuhalten, regelmäßige Teilnahme an Studienvisiten und Kommunikation von UEs und über Einnahme von Begleitmedikation 2. Einreichen und Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung im Vorfeld vom Studienablauf einschließlich jeglicher Änderung der Medikation zur Vorbereitung des Studieneintritts	A20

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		3. Einwilligung zur fotographischen Dokumentation des ausgewählten Behandlungsbereichs und zur Benutzung der Bilder als Datenmaterial der Studie 4. Männer und Frauen ab 18 Jahren 5. Nicht gebärfähige Frauen mit einem FSH Serumspiegel ≥ 40 mIU/mL oder klinisch bestätigter Sterilität 6. Gebärfähige Frauen mit negativem Serum- und Urinschwangerschaftstest vor Beginn der Behandlung, die einwilligen, ein sicheres Kontrazeptivum für die Dauer der Studie anzuwenden. Zulässige Kontrazeptiva waren: • Injizierbare oder implantierbare Hormone • Intrauterinpessar • Chirurgische Sterilisation • Transluminale Sterilisation • Chirurgische Sterilisation des Partners • Vollständige Abstinenz von 2 Wochen vor und während der Studie 7. Patienten mit 4 bis 8 klinisch sichtbaren und diskreten nicht-HK/HT AK Läsionen innerhalb eines zusammenhängenden 25cm2 großen Behandlungsbereichs außerhalb des Kopfbereiches. 8. **Ausschlusskriterien:** 1. Behandlungsbereich: • Jegliche Stelle an Kopf oder Kopfhaut (d.h. an und oberhalb des Halsbereichs; • Näher als 5 cm an einer nicht vollständig verheilten Wunde; • Näher als 10 cm an einem vermutlichen BCC oder SCC und/oder • Auf einem Bereich, der schon mit Ingenolmebutat Gel behandelt wurde. 2. Läsionen im Behandlungsbereich mit einem atypischen klinischen Aussehen (z.B. hypertroph, hyperkeratotisch, rekalzitrante Krankheiten, und/oder Hauthorn). 3. Krankheitsgeschichte anderer Hautkrankheiten, die auf die Evaluierung der Studienmedikation störend wirkt (z.B. Ekzem, instabile Psoriasis, Xeroderma pigmentosum). 4. Klinische Diagnose/Krankengeschichte oder nachweisliche Krankheit, die den/die Patient/in einem unangemessenen Risiko eines erheblichen UEs aussetzen oder die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit während der Studie beeinträchtigen würde 5. Von der Norm abweichende, medizinisch bedeutsame und den Patienten gefährdende oder die Analyse der Ergebnisse beeinflussende Laborergebnisse oder Vitalparameter,	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		6. Wahrscheinliche Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes. 7. Bekannte Empfindlichkeit oder Allergie gegen einen Bestandteil des Ingenolmebutat Gel. 8. Voraussichtliche starke Bestrahlung mit UV Licht (z.B. Sonnenlicht) oder Benutzung von Solarien. 9. Anmeldung oder Teilnahme an einer klinischen Studie bis 30 Tage vor Teilnahme an dieser Studie. Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 2 Wochen vor der Screening Visite: 10. Kosmetische oder therapeutische Prozedur (z.B. Kryotherapie, chirurgische Entfernung, Kürettage, Dermabrasion, mittel oder tiefergehendes chemisches Peeling, Phototherapie) innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich 11. Säure enthaltende therapeutische Produkte (z.B. Salicylsäure oder Fruchtsäure wie Alpha- und Betahydroxysäuren und Glykolsäure), topische Retinoide oder leichte chemische Peelings innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich 12. Topische Salben (nicht-medikamentöse Lotion oder Creme waren zulässig) oder topische Steroide innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 4 Wochen vor der Screening Visite: 13. Behandlung mit Immunmodulatoren (z.B. Azathioprin), zytotoxische Medikamente (z.B. Cyklophosphamid, Vinblastin, Chlorambucil, Methotrexat, Podophyllin, Camptothecin) oder Interferone/Interferoninduzierer. 14. Behandlung mit systemischer Medikation, die das Immunsystem supprimiert (z.B. Cyclosporin, Prednison, Methotrexat, Alefacept, Infliximab). 15. Behandlung/Therapie mit UVB Licht. Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 8 Wochen vor der Screening Visite: 16. Behandlung mit 5-FU, Imiquimod, Diclofenac oder photodynamischer Therapie innerhalb von 2 cm um den selektierten Behandlungsbereich Unzulässige Therapien und/oder Medikation: 6 Monate vor der Screening Visite: 17. Behandlung mit systemischen Retinoiden (z.B. Isotretinoin, Acitretin, Bexaroten).	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studienmedikation wurde zu Hause von den Patienten selbst aufgetragen. Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen wurden in den Studienzentren durchgeführt. 20 Studienzentren	A19, A47

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		nahmen teil (18 in den USA und 2 in Australien)	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Ingenolmebutat Gel Gruppe:** Patienten sollten das Ingenolmebutat Gel 0,05 % Gel einmal täglich zur gleichen Uhrzeit an zwei aufeinanderfolgenden Tagen auf den vom Facharzt selektierten und mit einem permanenten Marker markierten Behandlungsbereich gleichmäßig auftragen und 15 Minuten trocknen lassen. Einzeldosis-Tuben hatten ein Füllgewicht von 0,49 g Gel und wurden so konstruiert, dass sie 230 mg (250 µl) Gel abgaben, um sicherzugehen, dass eine konsistente Dosis von 10 µl/100 mm² verabreicht wurde. **Vehikelgruppe:** Patienten sollten das Vehikelgel einmal täglich zur gleichen Uhrzeit an zwei aufeinanderfolgenden Tagen auf den von Facharzt selektierten und mit einem permanenten Marker markierten Bereich gleichmäßig auftragen und 15 Minuten trocknen lassen. Das Vehikelgel war identisch zum Ingenolmebutat Gel ohne den Wirkstoff. Einzeldosis-Tuben hatten ein Füllgewicht von 0,49 g Gel und wurden so konstruiert, dass sie 230mg (250 µl) Gel abgaben, um sicherzugehen, dass eine konsistente Dosis von 10 µl/100 mm² verabreicht wurde.	A22, 23
6	Zielkriterien		
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Wirksamkeit: Vollständige Abheilungsrate der nicht-HK/HT AK Läsionen, definiert als Anteil der Patienten die an Tag 57 keine klinisch erkennbaren Läsionen in der ausgewählten Behandlungsfläche mehr aufweisen. **Sekundäres Zielkriterium:** Wirksamkeit: Partielle Abheilungsrate, definiert als Anteil der Patienten, die an Tag 57 eine Reduktion in der Anzahl der Läsionen um 75 % oder mehr verglichen zur Baseline aufweisen Die Wirksamkeit wurde bei Baseline (am Tag der ersten Behandlung vor der Behandlung) und an Tag 57 nach Behandlung (Ende der Studie) bewertet. Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt: • Dermatologische Untersuchung durch einen amtlich zertifizierten Dermatologen, jeweils der selbe für alle Visiten eines Patienten wenn möglich • Die Zählung und Beurteilung der Läsionen wurde im Rahmen der Bewertung der klinischen AK Läsionen durchgeführt.	A18, 19, 29-32, 35

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Hierbei wurden das Erscheinungsbild der Läsionen bei Baseline sowie das Vorhandensein von neuen Läsionen untersucht. Prozentuale Änderung der Gesamtanzahl der Läsionen an Tag 57 verglichen zur Baseline. <u>Sicherheit</u>: Die Sicherheit wurde während der Visiten an den Tagen 3, 8, 15, 29 und 57 bewertet. Folgende Kriterien wurden untersucht: • UEs, nach der ICH E2A Leitlinie (*Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*) • LSR, deskriptiv und fotographisch, anhand der von Sponsor und praktizierenden Dermatologen entwickelten LSR-Skala: Erythem, Schuppung, Krustenbildung, Schwellung, Eiterung, Ulzeration • Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung • Labortests. Labortests wurden von einem zentralen Labor ausgewertet und die Ergebnisse von den Untersuchern bewertet. Bei auffälligen Werten mussten weitere Labortests erfolgen • Vitalparameter • Physische Untersuchung durch einen lizensierten Mediziner (medizinischer Assistent, Studienschwester, Arzt und/oder vergleichbares) • Elektrokardiogramm Folgevisiten nach Studienende wurden alle 7 bis 28 Tage für alle Patienten durchgeführt, die noch nicht abgeklungene therapiebedingte UEs oder LSRs am Tag 57 hatten (falls der LSR-Grad größer als bei Baseline war). Diese Patienten wurden so lange beobachtet bis das Ereignis abgeklungen oder klinisch stabil war. Bei therapiebedingten Veränderungen der Pigmentierung oder Narbenbildung, die größer als bei Baseline waren, mussten die Patienten alle 28 Tage weitere Folgevisiten nach Studienende absolvieren bis das Ereignis für einen Zeitraum von 6 Monaten abgeklungen war es sei denn es war klinisch nicht signifikant. **Patientenberichtete Endpunkte:** Die Patientenzufriedenheit wurde mit dem TSQM Version 1.4 für USA oder Australien (TSQM, validierter Fragebogen) an Tag 57 erfasst, die hautkrankheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem Skindex-16 Dermatological Survey (validierter Fragebogen) an den Tagen 1, 8, 29 und 57 erfasst.	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es liegen keine direkten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vor. Berichtigung der Version der Skala zur Bewertung der LSRs: Am 5.11.2008 wurde die korrekte Version der Skala in Appendix 4 eingefügt und die Studienzentren zur schriftlichen Kenntnisnahme der Änderung aufgefordert.	A45
7	Fallzahl		
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Zur Bestimmung der Differenz beim Kriterium vollständige Erscheinungsfreiheit von nicht-HK/HT AK Läsionen zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde für die Studienpopulation eine Stichprobengröße von 250 Patienten als ausreichend eingestuft (125 Patienten pro Behandlungsarm). Hierdurch sollte bei Studienende ein Unterschied um mindestens 20 % sichtbar sein. Diese Rate bezieht sich auf eine Verum-zu-Vehikel Odds Ratio der Eliminationsraten der Läsionen von 2,67. Basierend auf Ergebnissen früherer Studien würde diese Stichprobengröße mindestens eine 90 %ige Power mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 ($\alpha = 0,05$) ergeben unter Berechnung des Fisher's Exact Test bei einer angenommenen Abbrecherquote von 5 %.	A37
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen geplant und durchgeführt.	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge		
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein dynamisches Randomisierungsschema wurde angewendet um eine annähernde 1:1 Verteilung zwischen 0,05 % Ingenolmebutat Gel und Vehikelgel zu erreichen.	A24
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Studienzentrum und Lokalisation des Behandlungsbereichs stratifiziert. Hierarchielevel waren wie folgt: allgemeine Ausgeglichenheit, Ausgeglichenheit innerhalb der anatomischen Lokalisation und Ausgeglichenheit innerhalb des Studienzentrums. Bei Ungleichgewicht oberhalb eines bestimmten Grenzwerts wurde die „*biased-coin*"-Methode angewandt. Der spezifische Grenzwert war jeweils wie folgt: 4 für allgemeine Ausgeglichenheit, 2 für Ausgeglichenheit innerhalb der anatomischen Lokalisation und 2 für Ausgeglichenheit innerhalb des Studienzentrums.	A24
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation	Die Studienmedikation wurde zentral über ein IVR/IWR System zufällig in einem 1:1 Verhältnis zu Ingenolmebutat Gel, 0,05 % oder zu Vehikelgel	A24

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
	concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	zugeteilt. Die Studienmedikation wurde für jeden Patienten in eine Studienmedikamentebox gepackt, die 2 Einzeldosistuben enthielt. Die Studienmedikation wurde von DPT Laboratories (San Antonio, TX) hergestellt und verpackt. Sie wurde gemäß der ICH und 21 CFR Leitlinien von Almac Clinical Services (Durham, NC) markiert und verpackt. Folgende Chargen der Studienmedikation wurden genutzt: AGK-C (Ingenolmebutat Gel, 0,05 %) und ZMAB-C (Vehikelgel).	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studienmedikation wurde zentral über ein IVR/IWR System zufällig von Almac Technologies, 221 Main Street, Suite 780 San Francisco, CA 94105, United States zugeteilt. Die Probanden wurden von Mitarbeitern der Studienzentren in die Studie aufgenommen. Das Studienzentrum teilte den Patienten die Studienmedikamenteboxen aus.	A14, 24
11	Verblindung		
11 a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine doppelblinde Studie. Der Sponsor, die CRO, der Untersuchende, das Personal am Studienzentrum und der Patient waren verblindet. Die Integrität der Studie wurde beibehalten durch die blinde Beobachtung der Behandlung. Die Verblindung durfte laut Protokoll nur bei Patienten aufgehoben werden, falls es zu einem Notfall kommt, bei der die Gruppenzuteilung aus medizinischen Gründen offengelegt werden muss. In dieser Studie wurde keine Verblindung aufgedeckt.	A25
11 b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation für Verum (Ingenolmebutat Gel, 0,05 %) und Kontrolle (Vehikelgel) sah identisch aus.	A22
12	Statistische Methoden		
12 a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Hypothesen wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Die Nullhypothese für alle Vergleiche der Behandlungsgruppen war, dass es keinen Unterschied zwischen den Gruppen gibt vs. die Alternativhypothese, dass es einen Unterschied zwischen den Gruppen gibt. Die primäre Analyse wurde auf die ITT Population angewandt. <u>Primäres Zielkriterium:</u> Die vollständige Abheilungsrate am Tag 57 wurde	A38, 40-44

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		zwischen den Behandlungsgruppen in der ITT Population mittels CMH Test kontrolliert für anatomische Lokalisation verglichen. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Bei solchen Patienten bei denen nur ein Baseline-Wert vorhanden war wurde der Baseline-Wert verwendet und somit von keiner Veränderung ausgegangen. Angegeben wurden die absolute Anzahl vollständig abgeheilter Läsionen, der prozentuale Anteil abgeheilter Läsionen und das dazugehörige 95 %-KI. Für die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen wurde das asymptotische 95 %-KI angegeben. Die vollständige Abheilungsrate wurde zusätzlich anhand der ANOVA Analyse mit den Einflussfaktoren Behandlung, anatomische Lokalisation (dichotomisiert) und geographische Lokalisation durchgeführt. <u>Sekundäre Zielkriterien</u> Die partielle Abheilungsrate definiert als Anteil der Patienten der ITT Population, die an Tag 57 eine Reduktion in der Anzahl der Läsionen um 75 % oder mehr im Vergleich zur Baseline aufweisen, wurde mittels eines für anatomische Lokalisation gewichteten CMH Test analysiert. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Bei solchen Patienten bei denen nur ein Wert bei Baseline vorhanden war wurde der Wert bei Baseline verwendet und somit von keiner Veränderung ausgegangen. Alle weiteren Testverfahren wurden analog zum Vorgehen für die vollständige Abheilungsrate durchgeführt. <u>Zusätzliche Endpunkte</u> Prozentuale Änderung der Gesamtanzahl der Läsionen an Tag 57 verglichen zur Baseline wurde je Behandlungsgruppe für die ITT Population berechnet. Fehlende Daten wurden nicht ersetzt. Die Ergebnisse wurden mittels deskriptiver Statistik dargestellt. <u>Sicherheit</u> Für die Analyse der Sicherheit wurden alle ITT Patienten untersucht, die mindestens eine Behandlung und mindestens eine Sicherheitsuntersuchung nach Studienbeginn bekamen. Die Anzahl der Dosen und die Menge des applizierten Gels wurden pro Behandlungsgruppe gelistet. Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen wurden anhand der ANOVA	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Analyse gemacht. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die die Behandlung abgeschlossen haben wurden pro Behandlungsgruppe anhand des CMH Tests verglichen. Anzahl und prozentualer Anteil von Patienten mit UEs, SUEs und Todesfällen wurden zusammengefasst. Inzidenzraten wurden pro Behandlungsgruppe anhand des CMH Tests gewichtet nach anatomischer Lokalisation verglichen. LSRs wurden anhand deskriptiver Statistik zusammengefasst. Fehlende Daten wurden mit der LOCF Methode ersetzt. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden anhand einer ANOVA Analyse gewichtet nach anatomischer Lokalisation gemacht. Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung wurden mit deskriptiver Statistik zusammengefasst. Folgende Sicherheitsparameter wurden gelistet: klinische Laborparameter, Vitalparameter, abnorme Ergebnisse der ärztlichen Untersuchung, Elektrokardiogramm Parameter und Fotografien einzelner Patienten. Patienten mit abnormer Proliferation wurden gelistet. <u>Patientenberichtete Endpunkte:</u> Die TSQM transformierten Werte von Tag 57 und die Skindex-16 Dermatological Survey transformierten Werte von jeder Visite wurden für die Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die transformierten Werte wurden als kontinuierliche Variablen behandelt und anhand der ANOVA Analyse untersucht.	
12 b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Primäres Zielkriterium:** Die vollständige Abheilungsrate wurde stratifiziert für die anatomische Lokalisation der Läsionen ausgewertet. Verschiedene Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlicher Handhabung der fehlenden Werte und/oder auf Basis unterschiedlicher Analyse Sets wurden durchgeführt. **Sekundäre Zielkriterien:** Zusätzliche Auswertungen und Sensitivitätsanalysen wurden für die partielle Abheilungsrate, definiert als Anteil der Patienten der ITT Population, die an Tag 57 eine Reduktion in der Anzahl der Läsionen um 75 % oder mehr verglichen zur Baseline aufweisen, analog zur vollständigen Abheilungsrate durchgeführt.	A68

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		ITT Analyse mit und ohne Analyse der Patienten von Zentrum 59, da dieses Zentrum Abweichungen vom Protokoll aufwies. **Subgruppenanalysen:** Zusammenfassungen von vollständiger Abheilung, partieller Abheilung und prozentualer Reduktion von nicht-HK/HT AK an Tag 57 im Vergleich zur Baseline wurden nach anatomischer Lokalisation stratifiziert. Diese Subgruppenanalysen wurden mit der ITT Population berechnet. Es gab keinen inferentiellen Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.	
-	**Resultate**		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)		
13 a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	324 Patienten wurden an 20 Zentren gescreent. a) Davon wurden 255 randomisiert:126 Patienten in der Ingenolmebutat Gel, 0,05 % Gruppe und 129 Patienten in der Vehikelgruppe b) 125 Patienten in der Ingenolmebutat Gel, 0,05 % Gruppe und 129 Patienten in der Vehikelgruppe erhielten ihre jeweilige Behandlung. c) Alle randomisierten Patienten wurden für die primären Zielkriterien berücksichtigt: 126 Patienten in der Ingenolmebutat Gel, 0,05 % Gruppe und 129 Patienten in der Vehikelgruppe	A47
13 b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ingenolmebutat Gel, 0,05 % Gruppe: 2 Patienten: Abbruch aufgrund von UEs 1 Patient: Lost-to-follow-up 1 Patient: Protokollverletzung Vehikelgruppe: 1 Patient: Abbruch aufgrund von UEs	A47
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14 a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 5. September 2008 randomisiert und der letzte Patient schloss am 23. Februar 2009 die Studie ab. 6 Patienten hatten Folgevisiten nach Tag 57, alle schlossen diese wie vorgesehen ab.	A47
14 b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär nach Studienprotokoll beendet.	
a: nach CONSORT 2010.			

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; SCC: squamous cell carcinoma (Spinozelluläres Karzinom); KI: Konfidenzintervall; IVR/IWR: Interactice Voice Response/Interactive Web Response; LOCF: Last observation carried forward; CMH: Cochran-Mantel-Haentzel; LSR: Lokale Hautreaktion; ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschtes Ereignis; FU: Fluorouracil; TSQM: Treatment satisfaction questionnaire for medication; CRO: Clinical research organization (Auftragsforschungsinstitut); FSH: Follikelstimulierendes Hormon; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials			

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

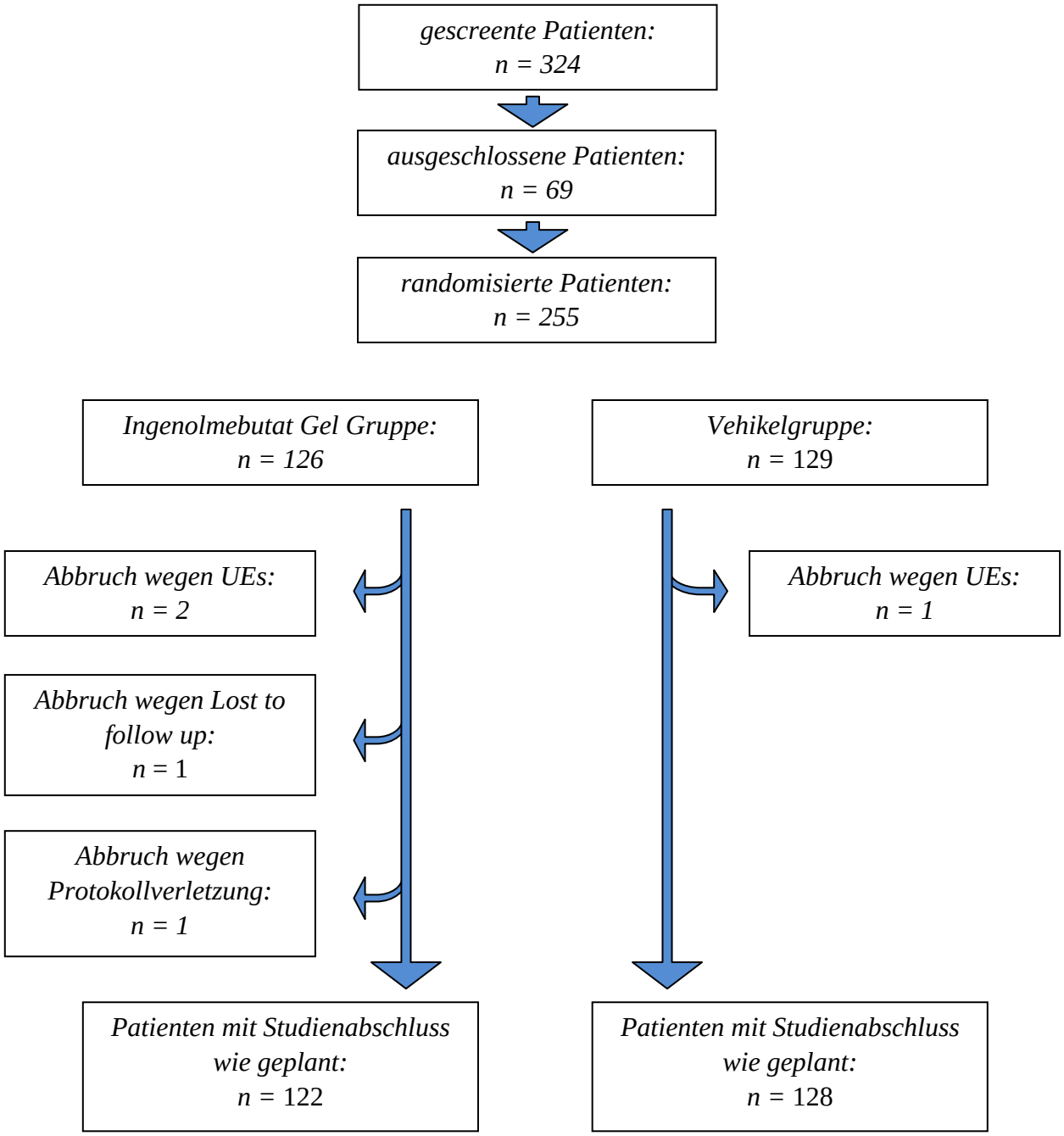


Abbildung 4-14: Flow-Chart für Studie PEP005-014

Tabelle 4-182 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEP005-028

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
-	**Studienziel**		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ingenolmebutat Gel 0,05 % im Vergleich zum Vehikelgel bei einmal täglicher Verabreichung an zwei aufeinanderfolgenden Tagen auf einem 25 cm^2 großen zusammenhängenden nicht auf dem Kopf lokalisierten Behandlungsgebiet zu evaluieren. Nullhypothese: H0: Es existiert kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Alternative Hypothese: H1: Es existiert ein Unterschied (zweiseitig) zwischen den Behandlungsgruppen.	A18, 39
-	**Methoden**		
3	Studiendesign		
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Vehikel-kontrollierte, parallelgruppierte Studie. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Ingenolmebutat Gel, 0,05 % oder Vehikelgel randomisiert.	A 19
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es liegen keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn vor.	A 46
4	Probanden / Patienten		
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Patienten mussten in der Lage sein, die Studienbedingungen zu verstehen und die Einwilligungserklärung ausfüllen zu können. Patienten mussten sich damit einverstanden erklären sich an das Therapieschema zu halten, die geplanten Studienarztbesuche wahrzunehmen und begleitende Medikationen und UEs den Studienärzten mitzuteilen. 2. Vor Studienbeginn musste von jedem Patienten eine Einwilligungserklärung vorliegen. 3. Patienten mussten damit einverstanden sein, dass Fotographien des behandelten Bereichs gemacht und im Rahmen der Studie verwendet werden 4. Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein (weiblich, männlich). 5. Nicht gebärfähige Frauen (Sterilisation oder FSH Serumspiegel ≥ 40 mIU/mL). 6. Gebärfähige Frauen mussten einwilligen eine effektive Empfängnisverhütung während der Studiendauer anzuwenden (injizierbare oder implantierbare Hormone, Intrauterinpessar, chirurgische Sterilisation, transluminale Sterilisation, chirurgische Sterilisation des Partners, komplette Abstinenz von sexuellem Kontakt	A 19-21

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		ab 2 Wochen vor Studienbeginn und während der Studiendauer. 7. Patienten mussten 4 bis 8 klinisch typische, sichtbare und diskrete nicht-HK/HT AK Läsionen in einem Bereich von 25 cm² in einem nicht-Kopf Bereich aufweisen. **Ausschlusskriterien:** 1. Lokalisation der ausgewählten Behandlungsregion durfte nicht: in einem Bereich des Kopfes sein, innerhalb von 5 cm einer noch nicht abgeheilten Wunde, innerhalb von 10 cm eines vermuteten BCC oder SCC und/oder in einem Bereich sein, der bereits zuvor mit Ingenolmebutat Gel behandelt wurde. 2. Läsionen, die eine atypische Erscheinungsform haben 3. Vorgeschichte oder Nachweis einer anderen Hauterkrankung als AK, die mit der Auswertung der Studie interferieren könnte. 4. Klinische Diagnose/Vorgeschichte einer Erkrankung, die den Patient einem erhöhten Risiko von UEs aussetzen würde oder die mit der Erhebung der Sicherheits-Parameter interferieren würde 5. Jeder abnorme Vitalzeichentest oder Laborwertetest der medizinisch auffällig war oder der die Sicherheit des Patienten gefährden würde oder Einfluss auf die Erhebung nehmen würde 6. Antizipierter Bedarf einer Hospitalisierung oder stationären Operation 7. Bekannte Sensitivität oder Unverträglichkeit der Inhaltsstoffe von PEP005 8. Antizipierte exzessive UV Licht Exposition oder Nutzung einer Sonnenbank 9. Teilnahme an einer Studie in den 30 Tagen vor Einschluss in die Ingenolmebutat Gel Studie 10. Unzulässige Behandlungen in den 2 Wochen vor Screening Visite: Kosmetische oder therapeutische Prozeduren innerhalb von 2 cm der ausgewählten Region; Gebrauch von Säure-haltigen Produkten, topischen Retinoiden oder leichten chemischen Peelings innerhalb von 2 cm der ausgewählten Region; Gebrauch von topischen Salben oder topischen Steroiden innerhalb von 2 cm der ausgewählten Region und künstliche Bräunungsmittel innerhalb von 5 cm der ausgewählten Region. 11. Unzulässige Behandlungen in den 4 Wochen vor Screening Visite: Behandlung mit Immunmodulatoren, zytotoxischen Medikamenten oder Interferoninduktor; Behandlung mit systemischen Medikamenten, die das Immunsystem unterdrücken; Behandlung mit ultraviolettem Licht 12. Unzulässige Behandlungen in den 8 Wochen vor Screening Visite: Behandlung mit 5-FU, Imiquimod, Diclofenac oder Photodynamischer Therapie innerhalb	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		von 2 cm der ausgewählten Region; 13. Unzulässige Behandlungen in den 6 Monaten vor Screening Visite: Gebrauch von systemischen Retinoiden	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studienmedikation wurde zu Hause von den Patienten selbst aufgetragen. Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen wurden in den Studienzentren durchgeführt. Die Studie wurde in 17 Zentren in den USA durchgeführt.	A 12
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Ingenolmebutat Gel Gruppe:** Patienten sollten das Ingenolmebutat Gel 0,05 % Gel einmal täglich zu einer ähnlichen Uhrzeit an zwei aufeinanderfolgenden Tagen auf den vom Facharzt selektierten und mit einem permanenten Marker markierten Behandlungsbereich gleichmäßig auftragen und 15 Minuten trocknen lassen. Einzeldosis-Tuben hatten ein Füllgewicht von 0,49 g Gel und wurden so konstruiert, dass sie 230 mg (250 µl) Gel abgaben, um sicherzugehen, dass eine konsistente Dosis von 10 µl/100 mm2 verabreicht wurde. **Vehikelgruppe:** Patienten sollten das Vehikelgel einmal täglich zur gleichen Uhrzeit an zwei aufeinanderfolgenden Tagen auf den von Facharzt selektierten und mit einem permanenten Marker markierten Bereich gleichmäßig auftragen und 15 Minuten trocknen lassen. Das Vehikelgel war identisch zu Ingenolmebutat Gel ohne den Wirkstoff. Einzeldosis-Tuben hatten ein Füllgewicht von 0,49 g Gel und wurden so konstruiert, dass sie 230 mg (250 µl) Gel abgaben, um sicherzugehen, dass eine konsistente Dosis von 10 µl/100 mm2 verabreicht wurde.	A 19; 22; 23
6	Zielkriterien		
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** <u>Wirksamkeit:</u> Vollständige Abheilungsrate der nicht-HK/HT AK Läsionen, definiert als Anteil der Patienten die an Tag 57 keine klinisch erkennbaren Läsionen in der ausgewählten Behandlungsfläche mehr aufweisen. Die Erhebungen fanden am Tag 1 vor Erhalt der Studienmedikation (Baseline) und an Tag 57 statt. Die Zählung und Beurteilung der Läsionen wurde am Tag 1 und am Tag 57 von einem Facharzt für Dermatologie durchgeführt. Soweit es möglich war sollte derselbe Dermatologe die Untersuchung am Tag 1 und am Tag 57 durchführen. Hierbei wurden das Erscheinungsbild der Läsionen von Baseline sowie das Vorhandensein von Nicht-Baseline-Läsionen untersucht. **Sekundäre Zielkriterien:** <u>Wirksamkeit:</u> Partielle Abheilungsrate, definiert als Anteil der Patienten, die an Tag 57 eine Reduktion in der Anzahl der Läsionen um 75 % oder mehr verglichen zur Baseline aufweisen. Die Erhebung entspricht der der vollständigen Abheilungsrate. Zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkt (wurde aufgenommen um so	A 28-

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		den Vergleich zu anderen Studien zu erleichtern) Die prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen an Tag 57 im Vergleich zur Baseline. Die Erhebung entspricht der der vollständigen Abheilungsrate. <u>Sicherheit:</u> Die Sicherheit wurde während der Visiten an den Tagen 3, 8, 15, 29 und 57 von einem Facharzt für Dermatologie durchgeführt. So weit es möglich war sollte derselbe Dermatologe die Untersuchungen bewerten. Folgende Kriterien wurden untersucht: • UEs wurden konsistent mit der ICH E2A Leitlinie (*Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*) definiert • LSR, deskriptiv und fotographisch, anhand der LSR-Skala (eine von Sponsor und praktizierenden Dermatologen entwickelte Skala): Erythem, Schuppung, Krustenbildung, Schwellung, Eiterung, Ulzeration • Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung • Labortests wurden von einem zentralen Labor ausgewertet und die Ergebnisse von den Untersuchern bewertet. Bei auffälligen Werten mussten weitere Labortests erfolgen. • Vitalzeichen • Physische Untersuchung durch einen lizensierten Mediziner (mediziniser Assistent, Studienschwester, Arzt und/oder vergleichbares) • Elektrokardiogramm Es wurden bei jeder Untersuchung Fotographien der behandelten Region aufgenommen. Das Equipment wurde von einer zentralen Stelle an die Studienzentren geliefert. <u>Patientenberichtete Endpunkte</u> • TSQM Version 1.4, ein validierter Fragebogen zur Erhebung der Patientenzufriedenheit, wurde am Studienende (Tag 57) erhoben • Skindex-16 Dermatological Survey, ein validierter Fragebogen zur Erhebung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, wurde an Tag 1, 8, 29 und 57 erhoben. Folgevisiten nach Studienende wurden alle 7 bis 28 Tage für alle Patienten durchgeführt, die noch nicht abgeklungene therapiebedingte UEs oder LSRs am Tag 57 hatten (falls der LSR-Grad größer als bei Baseline war). Diese Patienten wurden so lange beobachtet bis das Ereignis abgeklungen oder klinisch stabil war. Bei therapiebedingten Veränderungen der Pigmentierung oder Narbenbildung, die größer als bei Baseline waren, mussten die Patienten alle 28 Tage weitere Folgevisiten nach Studienende absolvieren bis das Ereignis für einen Zeitraum von 6 Monaten abgeklungen war es sei denn es war klinisch nicht signifikant.	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es liegen keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vor	A 46
7	Fallzahl		
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ungefähr 200 Patienten (100 Patienten pro Behandlungsarm) sollten für die Studie randomisiert werden. Diese Stichprobengröße basierte auf dem Vergleich der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der vollständigen Abheilungsrate von nicht-HK/HT AK Läsionen. Es wurde dabei angenommen, dass ein Unterschied von 20 % zwischen der Ingenolmebutat Gel Gruppe und der Vehikelgruppe (30 % vs. 10 %) am Tag 57 von klinischem Interesse sei. Die angenommenen 10 % der vollständigen Abheilungsrate von nicht-HK/HT AK Läsionen in der Vehikelgruppe wurde in einer vorangegangenen Peplinstudie mit nicht-Kopf AK (PEP005-014) beobachtet. Diese Stichprobengröße bot mindestens eine 90 %-ige Power mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 ($\alpha = 0,05$), wenn man den Chi-Quadrate Test zur Testung der Homogenität der Anteile nimmt.	A 38
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen geplant und durchgeführt.	A 41
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge		
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein dynamisches Randomisierungsschema wurde angewendet um eine annähernde 1:1 Verteilung zwischen 0,05 % Ingenolmebutat Gel und Vehikelgel zu erreichen.	A 24
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine Stratifizierung wurde für die Studienzentren vorgenommen. Zusätzlich wurde stratifiziert nach der Lokalisation der betroffenen Region (Arm, Handrücken, Brust und andere (Rücken, Schulter, Bein).	A 24
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung fand zentral im Verhältnis 1:1 statt. Hierzu wurde ein Interactive Voice Response /Interactive Web Response (IVR/IWR) System verwendet. Die Studienmedikation wurde für jeden Patienten in eine Studienmedikamentebox gepackt, die 2 Einzeldosis Tuben enthielt. Die Studienmedikation wurde von DPT Laboratories (San Antonio, TX) hergestellt und verpackt. Sie wurde gemäß der ICH und 21 CFR Leitlinien von Almac Clinical Services (Durham, NC) markiert und verpackt. Folgende Chargen der Studienmedikation wurden genutzt: AKW-C (Ingenolmebutat Gel, 0,05 %) und BCA-C und BCA-1C (Vehikelgel).	A 22; 23;
10	Randomisierung,	Die Studienmedikation wurde zentral über ein IVR/IWR System zufällig von Almac Technologies, 221 Main Street, Suite 780 San	A 13,

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
	Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Francisco, CA 94105, United States zugeteilt. Jede Studienmedikamentebox hatte eine Randomisierungsnummer. Das Studienzentrum verteilte die Studienmedikamenteboxen anhand der Vorgaben des IVR/IWR Systems. Die Probanden wurden von Mitarbeitern der 17 Studienzentren in die Studie aufgenommen. Das Studienzentrum teilte die Studienmedikamenteboxen anhand der zugeteilten Nummern den Patienten aus.	24
11	Verblindung		
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Probanden waren verblindet b) Behandler waren verblindet c) Zielgrößenbeurteiler waren verblindet Die Studie war doppelblind. Die Studienmedikation (PEP005, Vehikelgel) waren identisch im Aussehen. Der Sponsor, die CRO, der Beurteiler, Mitarbeiter der Studienzentren und der Patient waren verblindet hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit. Die Integrität der Studie wurde beibehalten durch die blinde Beobachtung der Behandlung. Im Protokoll wurde berücksichtigt, dass die Verblindung bei einzelnen Patienten aufgehoben werden darf, wenn es zu einem Ereignis kommt, das es notwendig macht die Studienmedikation zu wissen. Innerhalb der Studie kam es zu keinem Fall, in dem die Verblindung aufgedeckt werden musste.	A 24
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation für Verum (Ingenolmebutat Gel, 0,05 %) und Kontrolle (Vehikelgel) sah identisch aus.	
12	Statistische Methoden		
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Hypothesen wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet mit der Ausnahme von Tests, die site-by-treatment Interaktionen untersuchen sollten. Ergebnisse der Tests auf Interaktionen wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn der p-Wert geringer als oder gleich 0,10 war. Die Nullhypothese für alle Vergleiche der Behandlungsgruppen war, dass es keinen Unterschied zwischen den Gruppen gibt vs. der zwei-seitigen Alternative, dass es einen Unterschied zwischen den Gruppen gibt. **Primäres Zielkriterium:** Die vollständige Abheilungsrate am Tag 57 wurde mit der ITT Population zwischen den Behandlungsgruppen mit dem CMH Test, stratifiziert nach Analysegebiet, verglichen. Analysegebiete setzten sich zusammen aus geographisch nah beieinander liegenden Studienzentren, die weniger als 8 Patienten pro Behandlungsgruppe in die Studie einbrachten. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Bei solchen Patienten bei denen nur ein Baseline-Wert vorhanden war (ohne post-Wert) wurde der Baseline-Wert verwendet und somit von keiner Veränderung ausgegangen.	A 39-

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Vor der primären Analyse wurde der Breslow-Day Test mit einem Signifikanzniveau von 0,10 berechnet, um die Heterogenität der Odds Ratio über die Analysegebiete zu untersuchen. Bei einem statistisch signifikanten Ergebnis folgte eine exploratorische Analyse, um eine angemessene Erhebung des Einflusses von Site-by-Treatment Interaktionen auf die Studienergebnisse zu machen. **Sekundäres Zielkriterium** Die partielle Abheilungsrate am Tag 57 wurde mit derselben Analyse in der ITT Population ausgewertet wie das primäre Zielkriterium. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Bei solchen Patienten bei denen nur ein Baseline-Wert vorhanden war (ohne post-Wert) wurde der Baseline-Wert verwendet und somit von keiner Veränderung ausgegangen. **weitere Zielkriterien:** Die Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen und die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde für jede Behandlungsgruppe in der ITT Population anhand von deskriptiven Statistiken (z.B. Mittelwert, SD, Median, Minimum, Maximum) zusammengefasst. Diese Auswertungen wurden auch für jede anatomische Lokalisation separat gemacht. **Patientenberichtete Endpunkte:** Die TSQM transformierten Werte von Tag 57 und die Skindex-16 Dermatological Survey transformierten Werte von jeder Visite wurden für die Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die transformierten Werte wurden als kontinuierliche Variablen behandelt und mit Hilfe der ANOVA Analyse mit Behandlung, anatomischer Lokalisation und Analysegebiet als Faktoren zur Testung von Treatmenteffekten berechnet. **Sicherheit:** Für die Analyse der Sicherheit wurden alle ITT Patienten untersucht, die mindestens eine Behandlung und mindestens eine Sicherheitsuntersuchung nach Studienbeginn bekamen. Die Sicherheits-Endpunkte beinhalteten die Inzidenzrate von Patienten, die ein UE, SUE und UEs die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation geführt haben, die Inzidenz und Grad von LSR, Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung Veränderungen der klinischen Labortests, Vitalzeichen, körperlichen Untersuchungen und Elektrokardiogramm Befunde. Sie wurden für jede Behandlungsgruppe als Anzahl und in Prozent zusammengefasst. Es gab 2 Änderungen in den geplanten statistischen Analysen: Die AUC Analyse für die LSR-Summenwerte wurde nicht, wie im Protokoll geplant, ausgewertet. • Die Zusammenfassung zu der prozentualen Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		wurde als zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkt aufgenommen, um so den Vergleich mit anderen Studien zu erleichtern. Folgende post hoc Änderungen wurden aufgenommen, um die Berichterstattung der Daten zu verbessern: • Die Auswertungen und Auflistungen der Elektrokardiogramm Daten wurden aufgenommen um die Sicherheits-Evaluation zu verbessern. Die Auflistung der Kulturen, welche von den Behandlungsregionen entnommen wurden, wurde für die Vollständigkeit aufgenommen.	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Sensitivitätsanalysen:** Zusätzlich zu den ITT und Patient per Protocol Analysen wurden Sensitivitätsanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte berechnet, in denen alle Missings und Out of Window Beobachtungen (z.B. 50 ≤ Studientag ≤ 85) berücksichtigt wurden. **Subgruppenanalyse:** Die Auswertungen der vollständigen Abheilungsrate wurde mit 95 %-KI (Clopper-Pearson exact) für jede Behandlungsgruppe nach Geschlecht, Altersgruppe (< 65 oder ≥ 65), Anzahl der Läsionen bei Baseline (4, 5, 6 oder 7, 8) und Hauttyp (Fitzpatrick I/II oder III/IV/V/VI) dargestellt. Für jede Subgruppe wurde die Wald Odds Ratio mit 95 %-KI berechnet. Innerhalb jeder Subgruppe wurden die Behandlungsgruppen mit Hilfe von Fisher's Exact Test verglichen. Der primäre Endpunkt wurde zusätzlich pro Analysegebiet ohne statistisches Testen ausgewertet. Die Auswertungen der vollständigen Abheilungsrate, partiellen Abheilungsrate und der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde für jede Behandlungsgruppe separat für die Patienten-Subgruppen nach Behandlungsbereich auf dem Arm, Handrücken, Brust, und andere Bereiche (Bein, Rücken und Schuler kombiniert) dargestellt.	A 41; 43
-	**Resultate**		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)		
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Screening 271 Patienten. Davon entsprachen 203 Patienten den Ein- und Ausschlusskriterien und wurden randomisiert. Ingenolmebutat Gel Gruppe (n = 100); Vehikelgruppe (n = 103) b) Insgesamt waren 197 Patienten bis zum Studienende (Tag 57) mit dabei. Ingenolmebutat Gel Gruppe (n = 98; 98 %) Vehikelgruppe (n = 99; 96 %). c) Zur Analyse des primären Zielkriteriums wurde die ITT Population verwendet. Es waren in der Ingenolmebutat Gel Gruppe 100 Patienten und in der Vehikelgruppe 103 Patienten enthalten.	A 48

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ingenolmebutat Gel Gruppe: n = 2 ausgeschlossene Patienten n = 1: Nichteinhaltung des Protokolls n = 1: Umzug des Patienten Vehikelgruppe: n = 4 ausgeschlossene Patienten; n = 1: UE (Myokardinfarkt) n = 1: Patient zog sein Einverständnis zurück n = 1: Nichteinhaltung des Protokolls n = 1: Umzug des Patienten	A 48
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Im Zeitraum von 22. Juli 2009 bis 14. Oktober 2009 wurde die Studie durchgeführt. Die letzte Folgevisite fand am 27. Oktober 2009 statt. Geplante Nachbeobachtung: Alle 7 bis 28 Tage bis Verschwinden der UEs oder LSRs, alle 28 Tage bei veränderter Pigmentierungsstörungen oder Narbenbildung bis zum Verschwinden oder bis max. 6 Monate nach Baseline	A 47
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär nach Studienprotokoll beendet.	
a: nach CONSORT 2010.			
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; SCC: squamous cell carcinoma (Spinozelluläres Karzinom); KI: Konfidenzintervall; IVR/IWR: Interactice Voice Response/Interactive Web Response; LOCF: Last observation carried forward; CMH: Cochran-Mantel-Haentzel; LSR: Lokale Hautreaktion; ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschtes Ereignis; FU: Fluorouracil; TSQM: Treatment satisfaction questionnaire for medication; BCC: Basal cell carcinoma (Basalzellkarzinom); FSH: Follikelstimulierendes Hormon; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; SD: Standardabweichung			

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

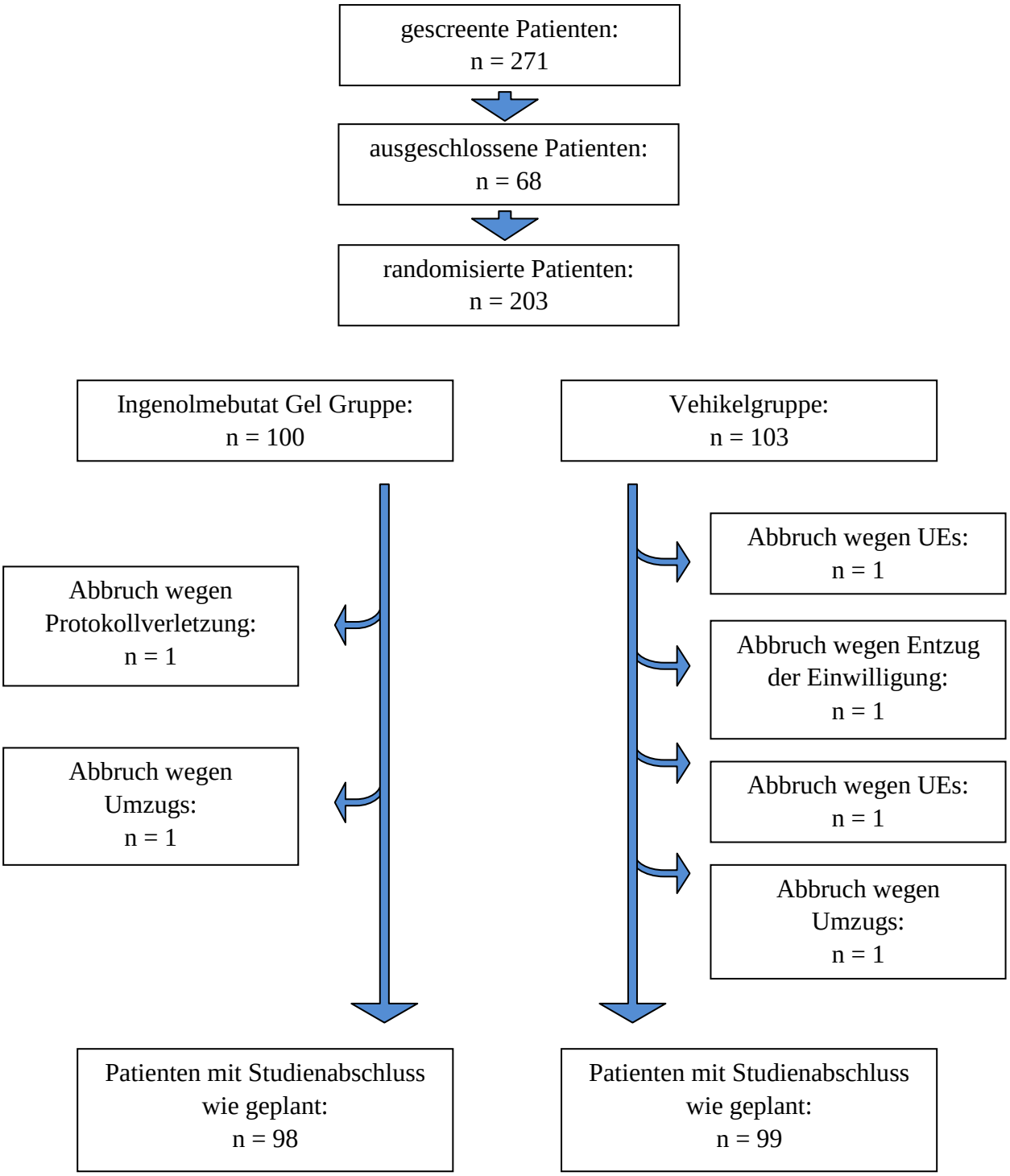


Abbildung 4-15: Flow-Chart zur Studie PEP005-028

Studien an Gesicht, Stamm und Extremitäten:

Tabelle 4-183 (Anhang) : Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Center for drug evaluation and research (1999) (Center for Drug Evaluation and Research 1999a)	A
Rivers und Wolf (2007) (Rivers 2007)	B

Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CT1101-03

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
-	Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war, das therapeutische Potenzial von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) in der topischen Behandlung der AK zu bewerten. Als primäres Ziel wurde die Wirksamkeit im Vergleich zum 2,5 % Hyaluronsäuregel bewertet, bei zweimal täglicher Verabreichung von je 0,5 g über 90 Tage auf einem bis drei 25 cm^2 großen Behandlungsgebiet(en), lokalisiert in einer oder mehreren ausgewählten Körperregion(en) (Stirn, Gesicht, Kopfhaut, Arme oder Hände). Als weitere Ziele wurde die Sicherheit und Verträglichkeit des Gels evaluiert, sowie das Auftreten von Serum Anti-Diclofenac Antikörpern bei Patienten. Hypothesen wurden nicht explizit genannt, folgende Hypothesen lassen sich ableiten: Nullhypothese: H0: Es existiert kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Alternative Hypothese: H1: Es existiert ein Unterschied (zweiseitig) zwischen den Behandlungsgruppen.	A 9
-	Methoden		
3	Studiendesign		
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Vehikel-(2,5 % Hyaluronsäuregel) kontrollierte, parallelgruppierte Studie. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu aktivem Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 2,5 % Hyaluronsäuregel randomisiert.	A10
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll sah keine Analyse der Daten von Tag 120 (30 Tage nach Behandlung) vor aber eine Berichtigung vom 04.01.1996 ergänzte diese Analyse. Diese wurde jedoch nicht als Primäranalyse gekennzeichnet.	A14
4	Probanden / Patienten		
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Eine klinische Diagnose von 5 oder mehr AK Läsionen in einem bis drei 25 cm^2 großen Behandlungsgebiet(en) Patienten mussten eine klinische Diagnose von 5 oder mehr AK Läsionen in einem oder mehreren Bereich(en) von 25 cm^2 aufweisen lokalisiert in einer oder mehrerer der ausgewählten Körperregionen: Stirn, Gesicht, Kopfhaut, Handrücken und Arme. Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein (weiblich, männlich). Patienten durften zu Beginn der Studie keine klinisch signifikanten Erkrankungen haben, die die Studienergebnisse beeinträchtigen könnten. (Festgestellt durch eine körperliche	A10

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		und/oder Blut- und/oder Urinuntersuchung) Nicht gebärfähige Frauen (mind. ein Jahr post-menopausal, Tubenligatur, Sterilisation, Hysterektomie oder Unfruchtbarkeit) Gebärfähige Frauen die mind. zwei Monate vor Studieneintritt eine der folgenden Verhütungen benutzt haben und eine normale Periode innerhalb von 35 Tagen vor Studieneintritt hatten: orale Kontrazeptiva, Spermizide und Barrieremethoden, Intrauterinpessar Nachweis eines negativen β-HCG Tests bei gebärfähigen Frauen 60-tägige Auswaschphase von unerlaubten Medikamenten (siehe Ausschlusskriterien) vor der Randomisierung Patienten mussten in der Lage sein, die Studienbedingungen zu verstehen und die Einwilligungserklärung ausfüllen zu können. Patienten mussten sich damit einverstanden erklären sich an das Therapieschema zu halten, die geplanten Studienarztbesuche wahrzunehmen und begleitende Medikationen und UEs den Studienärzten mitzuteilen. Vor Studienbeginn musste von jedem Patienten eine Einwilligungserklärung vorliegen. Patienten mussten damit einverstanden sein, dass Fotographien des behandelten Bereichs gemacht und im Rahmen der Studie verwendet werden Ausschlusskriterien: Bekannte Sensitivität oder Unverträglichkeit der Inhaltsstoffe der Studienmedikation oder des Vehikels Vorgeschichte oder aktuelle Allergie auf Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente. Nachweis einer anderen Hauterkrankung, einschließlich Psoriasis, im ausgewählten Behandlungsbereich, die Einfluss auf Absorption, Akkumulation und Metabolisierung der Studienmedikation haben könnte Unzulässige Behandlung mit Masoprocol (Actinex®), 5-FU (Efudex®), Eterinat (Tegison®), Cyclosporin, Retinoiden oder chemischem Peeling Fehlende Bereitschaft von Patienten, sich der Auswaschphase zu unterziehen und während der Studie den Gebrauch von hyaluronhaltigen Kosmetika oder anderer unzulässiger Behandlungen zu unterbrechen, die die Studienergebnisse beeinträchtigen könnten Schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen im gebärfähigen Alter, die keine adäquate Verhütung verwendeten oder chirurgisch steril waren Teilnahme an einer Studie in den 60 Tagen vor Einschluss in die Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Studie oder Einnahme eines anderen Prüfpräparats	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studienmedikation wurde zu Hause selbst von den Patienten aufgetragen. Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen wurden zum einen von den Patienten in einem Tagebuch festgehalten, als auch im Studienzentrum untersucht. Die Studie wurde in 4 Zentren in den USA durchgeführt.	A11

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intervention 3 % Diclofenac Hyaluronsäure Gruppe : Patienten sollten das Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zweimal täglich zu einer ähnlichen Uhrzeit auf die Behandlungsbereiche auftragen. Vaginal Applikatoren wurden für den Gebrauch an den Geltuben angepasst. Eine Markierung auf dem Applikator zeigte an, wann 0,5 g des Gels in den Applikator gedrückt waren. Der Druckstempel wurde dann reingedrückt um das Gel auf das Anwendungsgebiet zu applizieren. Intervention Hyaluronsäure Gel (2,5 %) Gruppe: Patienten sollten das Hyaluronsäure Gel (2,5 %) zweimal täglich zu einer ähnlichen Uhrzeit auf die vom Facharzt selektierten und mit einem permanenten Marker markierten Behandlungsbereiche, auftragen. Das Hyaluronsäure Gel (2,5 %) bestand, identisch zum Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) aus Hyaluronsäure Gel (2,5 %), ohne den Wirkstoff. Vaginal Applikatoren wurden für den Gebrauch an den Geltuben angepasst. Eine Markierung auf dem Applikator zeigte an, wann 0,5 g des Gels in den Applikator gedrückt waren. Der Druckstempel wurde dann reingedrückt um das Gel auf das Anwendungsgebiet zu applizieren.	A11
6	Zielkriterien		
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: <u>Wirksamkeit</u>: Vollständige Abheilungsrate der AK Läsionen, definiert als Anteil der Patienten die am 120. Tag (30 Tage nach Behandlungsende) keine klinisch erkennbaren Läsionen in den ausgewählten Behandlungsflächen mehr aufweisen (CLNS = 0). Falls alle Läsionen in einem Behandlungsbereich komplett abgeheilt waren, wurde die Anwendung der Studienmedikation in diesem Bereich beendet. Patienten hatten die Studie erfolgreich beendet, wenn alle Behandlungsbereiche komplett abgeheilt waren. Der Patient nahm in diesem Fall noch an der Untersuchung an Tag 90 und an der Nachuntersuchung (Tag 120) teil. Die Zählung und Beurteilung der Läsionen wurde an Tag 1, 30, 60, 90 und 120 (30 Tage nach Behandlungsende) von einem Arzt im Studienzentrum durchgeführt. Hierbei wurden das Erscheinungsbild der Läsionen von Baseline sowie das Vorhandensein von Nicht-Baseline-Läsionen untersucht. Sekundäre Zielsetzung: CLNS und TLNS Erhebung an Tag 1, 30, 60, 90 und 120 (30 Tage nach Behandlungsende) Sicherheit: Die Sicherheit wurde während der Visiten an den Tagen 1,30, 60,	A13

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		90 und 120 bewertet. Folgende Kriterien wurden untersucht: UEs und SUEs Labortests wurden bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Screenings und zu Behandlungsende durchgeführt: Hämatologie, biochemische Untersuchungen und Harnuntersuchungen Tests auf Serum Anti-Diclofenac Antikörper (ETRS/AIS: ETRS ist ein standardisierter Patchtest um den Schweregrad einer Hautreaktion (z.B. verhärtet, bläschenbildend) zu beschreiben. Der AIS wurde hinzugezogen um Auskunft über die Lokalisation und Ausbreitung einer lokalen Reaktion zu geben Provocative Use Test: Patienten mit unerwünschten Hautreaktionen hatten die Möglichkeit, nach Abheilen der Reaktion sich einer 7-tägigen Re-exposition an einer anderen Stelle auszusetzen. Physische Untersuchung bei Screening und allen Visiten Zusätzlich hielten die Patienten alle UEs in einem Tagebuch fest. Bei Auftreten eines UEs oder SUEs stellten Studienärzte unverzüglich fest, ob es sich um ein UE oder um ein klinisches Ereignis handelte und beurteilten Dauer, Schweregrad und Ursache. Es wurden bei jeder Untersuchung, außer dem Screening, Fotografien der behandelten Region aufgenommen. Exploratorische Endpunkte: Semiquantitative Endpunkte: BSI: Schweregrad der Läsionen zu Beginn der Studie (Tag 1) IGII: Einschätzung der Gesamtverbesserung durch den Prüfarzt, Erhebung an Tag 30, 60, 90 und 120 PGII: Einschätzung der Gesamtverbesserung durch den Patienten, Erhebung an Tag 30, 60, 90 und 120	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll sah keine Analyse der Daten von Tag 120 (30 Tage nach Behandlung) vor aber eine Berichtigung vom 04.01.1996 ergänzte diese Analyse. Diese wurde jedoch nicht als Primäranalyse gekennzeichnet.	A14
7	Fallzahl		
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Fallzahlberechnung wurde eine angestrebte Effektgröße von 0,54 (Differenz der Anzahl der Läsionen zwischen den Gruppen / SD) und eine α-Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,05, sowie eine β-Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,2 zugrunde gelegt. Basierend auf dieser Berechnung sind 54 Patienten pro Behandlungsgruppe nötig. Diese Berechnung basiert nicht auf dem angestrebten primären Endpunkt, dem Anteil an Patienten mit einer vollständigen Abheilung aller Läsionen.	A14
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:	A14, A10

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	• Patient zog Einwilligungserklärung zurück • Prüfer oder Sponsor entschied, dass Abbruch im besten Interesse des Patienten ist, z.B., Sicherheitsbedenken • UE, einschließlich Hospitalisierung oder akute Krankheitsschübe • Wiederholt klinisch signifikantes UE auf der Haut aufgrund von Fortführung der Studienmedikation nach 7-tägiger Unterbrechung • Schwangerschaft oder Unterbrechung der Verhütungsmaßnahmen bei Frauen • Anwendung von weniger als 75 % der Medikation, auslassen von zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen, Anwendung unzulässiger Behandlungen • Lost-to-follow-up • Abbruch durch Sponsor	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Patienten wurden im Verhältnis 1:1 der Diclofenac- oder der Vehikelgruppe zugeordnet.	A10
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Angaben fehlen.	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Primäranalyse wurde zusätzlich nach Behandlungsgebiet (Kopf/Nacken und Hand/Arm/Oberarm) stratifiziert. Die Einteilung fand nach der Randomisierung statt. Eine Stratifizierung für die einzelnen Studienzentren fand nicht statt. Anstelle dessen wurde in der statistischen Analyse auf die Studienzentren adjustiert.	A14
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung fand eine Woche nach dem Screening im Verhältnis 1:1 statt. Folgende Chargen der Studienmedikation wurden genutzt: WDD9 (3 % Diclofenac-Hyaluronsäure Gel) und WDE8 (Vehikelgel)	A11
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Angaben fehlen.	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
11	Verblindung		
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war doppelblind. Probanden waren verblindet. Behandler waren verblindet.	A9
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Angaben fehlen.	
12	Statistische Methoden		
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Primäranalysen wurden an der ITT Population (N = 117) durchgeführt. Die Angaben der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte enthalten jedoch nicht alle randomisierten Patienten (N = 120), sondern nur die Patienten, die die Behandlung erhalten haben (N = 118-1), abzüglich eines Patienten, für den keine Sicherheitsdaten erhoben wurden. Dieser Patient brach die Studie wegen „Non-compliance“ nach 23 Tagen ab. Für alle statistischen Tests wurden zweiseitige, auf drei Nachkommastellen gerundete, p-Werte verwendet. Primäres Zielkriterium: Als Studienpopulation wurde die ITT Population (N = 117) eingesetzt. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF-Methode ersetzt. Für die Analyse kontinuierlicher Variablen wurde ANOVA verwendet. Der Vergleich der vollständigen Abheilungsraten (Anteil an Patienten mit TLNS = 0 und CLNS = 0) zwischen den Gruppen wurde mit einem Logit Modell, adjustiert auf das Studienzentrum, abgebildet. Wenn die Daten extrem von einer Normalverteilung abwichen, wurde eine Ranktransformation angewendet. Sekundäres Zielkriterium: Die Analysen wurden anhand der Daten der ITT Population (N = 117) durchgeführt. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Die Mittelwerte von CLNS und TLNS wurden für die die Beobachtungen an Tag 1, 30, 60, 90 und 120 (30 Tage nach Behandlungsende) angegeben und zwischen der Behandlungsgruppe und der Vehikelgruppe mit Hilfe der ANOVA Analyse verglichen. Sicherheit: Die Sicherheitsanalyse wurde mit der ITT Population (N = 117) gerechnet. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF Methode	A13, 14, 16

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		ersetzt. Die Daten zu den UEs wurden zusammengefasst und in einer explorativen Datenanalyse untersucht. Unter Zuhilfenahme eines adjustierten (s.o.) Logit Modells wurde der Zusammenhang zwischen unerwünschten Hauteffekten und der Compliance des Medikaments dargestellt. ETRS/AIS wurde mit deskriptiver Statistik beschrieben (N, %, ETRS, AIS) Semi-quantitative Endpunkte: Der BSI wurde als Häufigkeit pro Gruppe angegeben. IGII und PGII wurden in gleicher Weise wie CLNS und TLNS ausgewertet. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe der ANOVA Analyse ausgewertet. Der Vergleich der vollständigen Verbesserung (Anteil an Patienten mit PGII = 4 und IGII = 4) zwischen den Gruppen wurde mit einem Logit Modell, adjustiert auf das Studienzentrum, abgebildet. Wenn die Daten extrem von einer Normalverteilung abwichen, wurde eine Rangtransformation angewendet. Änderungen in den geplanten statistischen Analysen: Das ursprüngliche Studienprotokoll sah keine Analyse der Daten von Tag 120 (30 Tage nach Behandlung) vor aber eine Berichtigung vom 04.01.1996 ergänzte diese Analyse. Diese wurde jedoch nicht als Primäranalyse gekennzeichnet. Es wurde keine per protocol Analyse durchgeführt.	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalysen: CLNS und TLNS: Zusätzlich zu den Primäranalysen wurden die Analysen stratifiziert nach Lokalisation durchgeführt. PGII und IGII: Die Ergebnisse wurden zusätzlich für Ergebnisse and Tag 30, 60 und 90 berechnet. Sicherheit: ETRS/AIS wurde stratifiziert für die Behandlungsgebiete berechnet. Es geht aus den vorhandenen Quellen nicht hervor, ob eine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde.	A17, A18
-	Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flow-Chart siehe Ende der Tabelle	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	120 Patienten wurden randomisiert 118 Patienten erhielten die geplante Behandlung 117 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt	A14

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden		
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe Diclofenac: n = 14 ausgeschlossene Patienten und *n = 1 verlorene Patienten (vor Randomisierung) n = 8: UE n = 6: Non-compliance *n = 1: Lost-to-follow-up *n = 1: Non-compliance (keine Sicherheitsdaten) Vehikelgruppe: n = 8 ausgeschlossene Patienten und *n = 1 verlorene Patienten (vor Randomisierung); n = 4: UE n = 2: Non-compliance n = 2: Patient zog sein Einverständnis zurück *n = 1: Autounfall	A14
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum von 11. Juli 1995 bis 30. Januar 1996 durchgeführt.	A 9
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär nach Studienprotokoll beendet.	
a: nach CONSORT 2010.			
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; KI: Konfidenzintervall; IVR/IWR: Interactice Voice Response/Interactive Web Response; LOCF: Last observation carried forward; LSR: Lokale Hautreaktion; ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschtes Ereignis; FU: Fluorouracil; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; SD: Standardabweichung; CLNS: Anzahl der Zielläsionen + Anzahl neu aufgetretener Läsionen; TLNS: Anzahl der Zielläsionen			

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

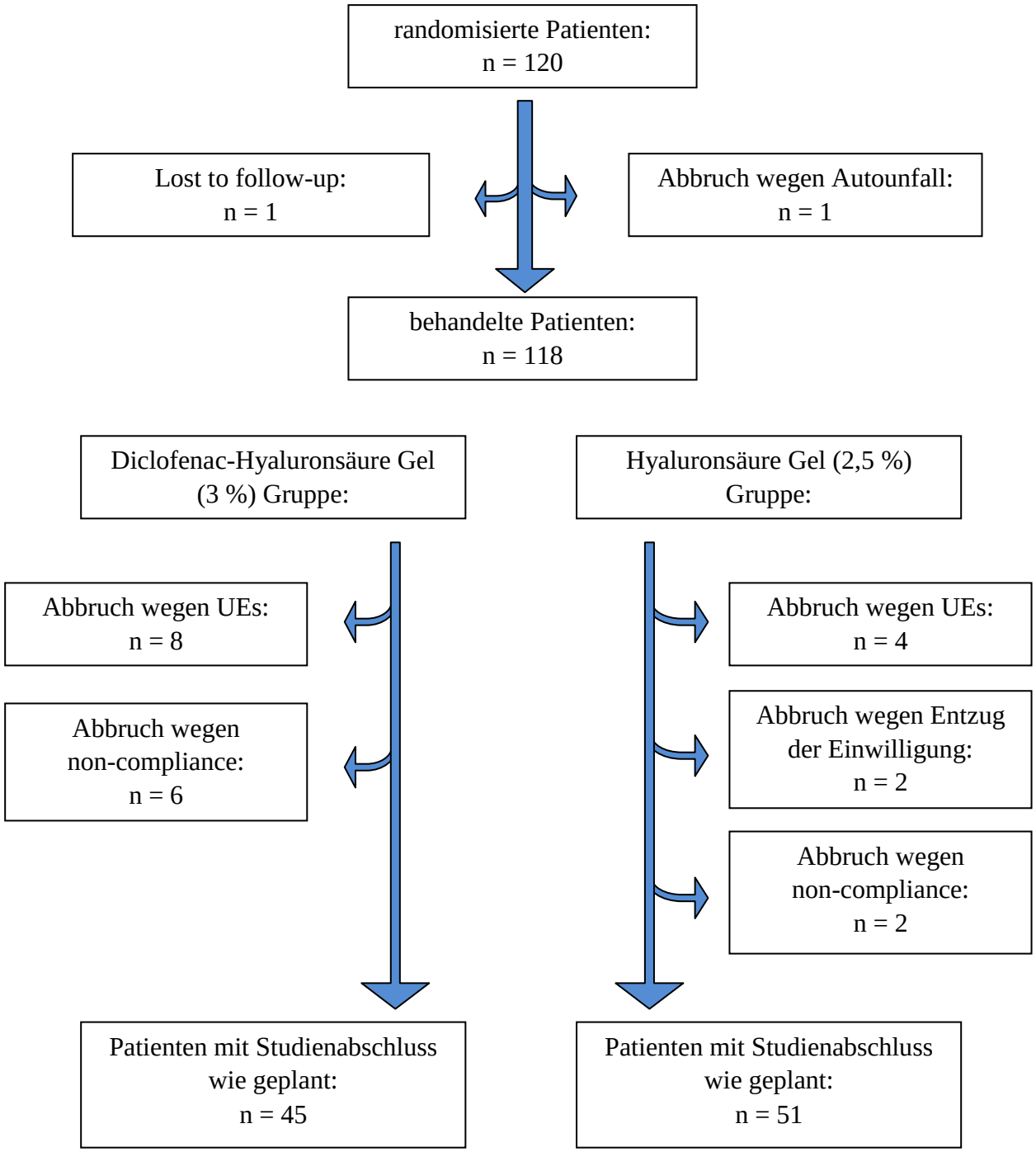


Abbildung 4-16: Flow-Chart zur Studie CT-101-03

Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CT1101-04

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
-	**Studienziel**		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war, das therapeutische Potenzial von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) in der topischen Behandlung der AK zu bewerten. Als primäres Ziel wurde die Wirksamkeit im Vergleich zum Vehikelgel bewertet, bei zweimal täglicher Verabreichung von je 0,5 g über 30 und 60 Tage auf einem bis drei 25 cm^2 großen Behandlungsgebiet(en), lokalisiert in einer oder mehreren ausgewählten Körperregion(en) (Stirn, Gesicht, Kopfhaut oder Hände). Als weitere Ziele wurden die Sicherheit und Verträglichkeit des Gels evaluiert, sowie der TTS und die Histopathologie beurteilt. Hypothesen wurden nicht explizit genannt, folgende Hypothesen lassen sich ableiten: Nullhypothese: H0: Es existiert kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Alternative Hypothese: H1: Es existiert ein Unterschied (zweiseitig) zwischen den Behandlungsgruppen.	A22
-	**Methoden**		
3	Studiendesign		
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Vehikel-kontrollierte, parallelgruppierte Studie. Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 zu aktivem Diclofenac 3 % (30 Tage d-30 bzw. 60 Tage d-60 Behandlung) oder Vehikelgel (30 Tage v-30 bzw. 60 Tage v-60 Behandlung) randomisiert.	A 10
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.	
4	Probanden / Patienten		
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Eine klinische Diagnose von 5 oder mehr AK Läsionen in einem bis drei 25 cm² großen Behandlungsgebiet(en) • Patienten mussten eine klinische Diagnose von 5 oder mehr AK Läsionen in einem oder mehreren Bereich(en) von 25 cm² aufweisen lokalisiert in einer oder mehrerer der ausgewählten Körperregionen: Stirn, Gesicht, Kopfhaut und Handrücken. • Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein (weiblich, männlich). • Patienten durften zu Beginn der Studie keine klinisch signifikanten Erkrankungen haben, die die Studienergebnisse beeinträchtigen könnten. (Festgestellt durch eine körperliche und/oder Blut- und/oder Urinuntersuchung) • Nicht gebärfähige Frauen (mind. ein Jahr post-menopausal,	A 10

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Tubenligatur, Sterilisation, Hysterektomie oder Unfruchtbarkeit) • Gebärfähige Frauen die mind. zwei Monate vor Studieneintritt eine der folgenden Verhütungen benutzt haben und eine normale Periode innerhalb von 35 Tagen vor Studieneintritt hatten: orale Kontrazeptiva, Spermizide und Barrieremethoden, Intrauterinpessar • Nachweis eines negativen β-HCG Tests bei gebärfähigen Frauen • 60-tägige Auswaschphase von unerlaubten Medikamenten (siehe Ausschlusskriterien) vor der Randomisierung • Patienten mussten in der Lage sein, die Studienbedingungen zu verstehen und die Einwilligungserklärung ausfüllen zu können. • Patienten mussten sich damit einverstanden erklären, sich an das Therapieschema zu halten, die geplanten Studienarztbesuche wahrzunehmen und begleitende Medikationen und UEs den Studienärzten mitzuteilen. • Vor Studienbeginn musste von jedem Patienten eine Einwilligungserklärung vorliegen. • Patienten mussten damit einverstanden sein, dass Fotographien des behandelten Bereichs gemacht und im Rahmen der Studie verwendet werden Ausschlusskriterien: • Bekannte Sensitivität oder Unverträglichkeit der Inhaltsstoffe der Studienmedikation oder des Vehikels • Vorgeschichte oder aktuelle Allergie auf Aspirin (ASS) oder andere NSAIDs • Nachweis einer anderen Hauterkrankung, einschließlich Psoriasis, im ausgewählten Behandlungsbereich, die Einfluss auf Absorption, Akkumulation und Metabolisierung der Studienmedikation haben könnte • Unzulässige Behandlung mit Masoprocol (Actinex®), 5-FU (Efudex®), Eterinate (Tegison®), Cyclosporine, Retinoide oder chemischem Peeling • Fehlende Bereitschaft von Patienten, sich der Auswaschphase zu unterziehen und während der Studie den Gebrauch von hyaluronhaltigen Kosmetika oder anderer unzulässiger Behandlungen zu unterbrechen, die die Studienergebnisse beeinträchtigen könnten • Schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen im gebärfähigen Alter, die keine adäquate Verhütung verwendeten oder nicht chirurgisch steril waren • Teilnahme an einer Studie in den 60 Tagen vor Einschluss in die Solaraze® Studie oder Einnahme eines anderen Prüfpräparats	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studienmedikation wurde zu Hause selbst von den Patienten aufgetragen. Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen wurden zum einen von den Patienten in einem Tagebuch festgehalten, als auch im Studienzentrum untersucht. Die Studie	A11

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		wurde in 4 Zentren in den USA durchgeführt.	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intervention Gruppe Diclofenac: Patienten sollten Diclofenac-Hyaluronsäure Gehl (3 %) zweimal täglich zu einer vergleichbaren Uhrzeit auf die Behandlungsbereiche auftragen. Vaginal-Applikatoren wurden für den Gebrauch an den Geltuben angepasst. Eine Markierung auf dem Applikator zeigte an, wann 0,5 g des Gels in den Applikator gedrückt waren. Anschließend wurde die bemessene Gelmenge auf das Anwendungsgebiet appliziert. Intervention Vehikelgruppe: Patienten sollten das Vehikelgel zweimal täglich zu einer ähnlichen Uhrzeit auf die, vom Facharzt selektierten und mit einem permanenten Marker markierten Behandlungsbereiche, auftragen. Das Vehikelgel bestand, identisch zum Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) aus Hyaluronsäure Gel (2,5 %), ohne den Wirkstoff. Vaginal-Applikatoren wurden für den Gebrauch an den Geltuben angepasst. Eine Markierung auf dem Applikator zeigte an, wann 0,5 g des Gels in den Applikator gedrückt waren. Anschließend wurde die bemessene Gelmenge auf das Anwendungsgebiet appliziert.	A11
6	Zielkriterien		
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Wirksamkeit: Vollständige Abheilungsrate der AK Läsionen, definiert als Anteil der Patienten die am 60. bzw. 90. Tag (30 Tage nach Behandlungsende) keine klinisch erkennbaren Läsionen in den ausgewählten Behandlungsflächen mehr aufweisen. Falls alle Läsionen in einem Behandlungsbereich komplett abgeheilt waren, wurde die Anwendung der Studienmedikation in diesem Bereich beendet. Patienten hatten die Studie erfolgreich beendet, wenn alle Behandlungsbereiche komplett abgeheilt waren. Der Patient nahm in diesem Fall noch an der Untersuchung an Tag 30 bzw. 60 und an der Nachuntersuchung (Tag 60 bzw. 90) teil. Die Zählung und Beurteilung der Läsionen wurde an Tag 1, 30 und 60 (30 Tage nach Behandlungsende) bzw. an Tag 1, 30, 60 und 90 (30 Tage nach Behandlungsende) von einem Arzt im Studienzentrum durchgeführt. Hierbei wurden das Erscheinungsbild der Läsionen von Baseline sowie das Vorhandensein von Nicht-Baseline-Läsionen untersucht. Sekundäre Zielsetzung: CLNS TLNS CLNS und TLNS: Erhebung an Tag 1, 30 und 60 (30 Tage nach Behandlungsende) bzw. an Tag 1, 30, 60 und 90 (30 Tage nach Behandlungsende) TTS für jede Läsion: Erhebung an Tag 1, 30 und 60 (30 Tage nach Behandlungsende) bzw. an Tag 1, 30, 60 und 90 (30 Tage nach Behandlungsende)	A 22

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Sicherheit: Die Sicherheit wurde während der Visiten an den Tagen 1,30 und 60 bzw. 1, 30, 60 und 90 bewertet. Folgende Kriterien wurden untersucht: • UEs und SUEs • Labortests wurden bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Screenings und zu Behandlungsende durchgeführt: Hämatologie, biochemische Untersuchungen und Harnuntersuchungen • Tests auf Serum Anti-Diclofenac Antikörper • ETRS/AIS: ETRS ist ein standardisierter Patchtest um den Schweregrad einer Hautreaktion (z.B. verhärtet, bläschenbildend) zu beschreiben. Der AIS wurde hinzugezogen um Auskunft über die Lokalisation und Ausbreitung einer lokalen Reaktion zu geben • Provocative Use Test: Patienten mit unerwünschten Hautreaktionen hatten die Möglichkeit, nach Abheilen der Reaktion sich einer 7-tägigen Re-Challenge an einer anderen Stelle auszusetzen. • Histopathologie aus 2 mm großen Stempel Biopsien untersucht nach Hyperkeratose, Parakeratose, atypische follikuläre Epidermis, Elastose, Telangiektasie und Entzündung • Physische Untersuchung bei Screening und allen Visiten Zusätzlich hielten die Patienten alle UEs in einem Tagebuch fest. Bei Auftreten eines UEs oder SUEs stellten Studienärzte unverzüglich fest, ob es sich um ein UE oder um ein klinisches Ereignis handelte, und beurteilten Dauer, Schweregrad und Ursache. Es wurden bei jeder Untersuchung, außer dem Screening, Fotografien der behandelten Region aufgenommen. Semi-quantitative Endpunkte: • BSI an Tag 1 • IGII an Tag 30 und 60 bzw. 30, 60 und 90 • PGII an Tag 30 und 60 bzw. 30, 60 und 90	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen	
7	Fallzahl		
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde berechnet um eine Differenz von 4 Läsionen von Baseline zu Follow-up in den Behandlungsgruppen mit einer SD von 6 nachweisen zu können (d.h. v-30, v-60, d-30, d-60 mit einer Abnahme von 1; 1,3; 2,6 bzw. 4 Läsionen).	A 22
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: 1. Patient zog Einwilligungserklärung zurück 2. Prüfer oder Sponsor entschied, dass Abbruch im besten Interesse des Patienten ist, z.B. Sicherheitsbedenken 3. UE, einschließlich Hospitalisierung oder akute Krankheitsschübe 4. Wiederholt klinisch signifikantes UE auf der Haut aufgrund von Fortführung der Studienmedikation nach 7-tägiger Unterbrechung 5. Schwangerschaft oder Unterbrechung der Verhütungsmaßnahmen bei Frauen 6. Lost to follow-up 7. Abbruch durch Sponsor Kriterien für Ausschluss aus Analyse: 8. Anwendung von weniger als 75 % der Medikation 9. Auslassen von zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen, Anwendung unzulässiger Behandlungen 10. Unzulässige Behandlung 11. Behandlungsgebiet am Arm	A 22
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 der Diclofenac- (d-30 bzw. d-60) oder der Vehikelgruppe (v-30 bzw. v-60) zugeordnet.	A21
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Angaben fehlen.	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine Stratifizierung für die einzelnen Studienzentren fand nicht statt. Anstelle dessen wurde in der statistischen Analyse auf die Studienzentren adjustiert.	A 22
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung	Die Randomisierung fand eine Woche nach dem Screening im Verhältnis 1:1:1:1 statt. Folgende Chargen der Studienmedikation wurden genutzt: WDD9 (3 % Diclofenac-Hyaluronsäure Gel) und WDE8 (Hyaluronsäure Gel (2,5 %))	A22

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
	per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war		
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Angaben fehlen.	
11	Verblindung		
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war doppelblind. a. Probanden waren verblindet. b. Behandler waren verblindet.	A21
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Angaben fehlen.	
12	Statistische Methoden		
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Ergebnisse wurden angegeben für d-30, v-30, d-60, v-60. Obwohl alle Primäranalysen mit der ITT Population (N = 195, 49:49:48:49) durchgeführt werden sollten, wurden in dieser Studie nur die Teilnehmer herangezogen, für die Daten über Anzahl an Läsionen und TTS vorhanden waren (N = 189, 48:47:46:48), im Weiteren bezeichnet als rITT. Die im Protokoll vorgesehene Analyse sah deutlich weniger Patienten vor (siehe Ausschlusskriterien für Analyse, 7b; N = 148, 40:38:37:33). Für alle statistischen Tests wurden zweiseitige, auf drei Nachkommastellen gerundete, p-Werte verwendet. Primäres Zielkriterium: Als Studienpopulation wurde die rITT Population (N = 189) eingesetzt. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Für die Analyse kontinuierlicher Variablen wurde ANOVA verwendet. Der Vergleich der vollständigen Abheilungsraten (Anteil an Patienten mit TLNS = 0 und CLNS = 0) zwischen den Gruppen wurde mit einem Logit Modell, adjustiert auf das Studienzentrum, abgebildet. Wenn die Daten extrem von einer Normalverteilung abwichen, wurde eine	A 24, 27, 28, 29, 30

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Ranktransformation angewendet. Sekundäres Zielkriterium: Die Analysen wurden anhand der Daten der rITT Population (N = 189) durchgeführt. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Die Mittelwerte von CLNS und TLNS wurden für die die Beobachtungen an Tag 1, 30 und 60 (30 Tage nach Behandlungsende) bzw. 1, 30, 60 und 90 (30 Tage nach Behandlungsende) angegeben und zwischen der Behandlungsgruppe und der Vehikelgruppe mit Hilfe ANOVA verglichen. Der TTS wurde anhand der ITT Population (N = 195) bewertet. Als Endpunkt wurde der Anteil an Patienten mit TTS = 0 zwischen den Gruppen verglichen. Hierzu wurde ähnlich wie bei CLNS und TLNS ein Logit Modell adjustiert auf die Studienzentren verwendet. Wenn die Daten extrem von einer Normalverteilung abwichen, wurde eine Ranktransformation angewendet. Sicherheit: Die Sicherheitsanalyse wurde mit der ITT Population (N = 195) gerechnet. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Die Daten zu den UEs wurden zusammengefasst und in einer explorativen Datenanalyse untersucht. Unter Zuhilfenahme eines adjustierten (s.o.) Logit Modells wurde der Zusammenhang zwischen unerwünschten Hauteffekten und der Compliance des Medikaments dargestellt. ETRS/AIS wurde mit deskriptiver Statistik beschrieben (N, %, ETRS, AIS) Semi-quantitative Endpunkte: Der BSI wurde als Häufigkeit pro Gruppe für die ITT Population (N = 195) angegeben. IGII und PGII wurden in gleicher Weise wie CLNS und TLNS ausgewertet. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe von ANOVA ausgewertet. Der Vergleich der vollständigen Verbesserung (Anteil an Patienten mit PGII = 4 und IGII = 4) zwischen den Gruppen wurde mit einem Logit Modell, adjustiert auf das Studienzentrum, abgebildet. Wenn die Daten extrem von einer Normalverteilung abwichen, wurde eine Rangtransformation angewendet. Es fanden keine Änderungen in den geplanten statistischen Analysen statt.	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: CLNS und TLNS: Zusätzlich zu den Primäranalysen wurden die Analysen stratifiziert nach Lokalisation durchgeführt. Sicherheit: ETRS/AIS wurde stratifiziert für die Behandlungsgebiete	A 22, 27-31

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		berechnet. Zusätzliche Analysen: PGII und IGII: Die Ergebnisse wurden zusätzlich für Ergebnisse an Tag 30 für v-60 und d-60 und am Behandlungsende aller Gruppen berechnet. Es geht aus den vorhandenen Quellen nicht hervor, ob eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt wurde.	
-	**Resultate**		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flow-Chart siehe Ende der Tabelle	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	1) 195 Patienten wurden randomisiert 2) 195 Patienten erhielten die geplante Behandlung 3) 189 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt	A 22
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe d-30: n = 3 ausgeschlossene Patienten n = 2: UE n = 1: Patient zog sein Einverständnis zurück Gruppe v-30: n = 2 ausgeschlossene Patienten n = 1: UE n = 1: Non-compliance Gruppe d-60: n = 5 ausgeschlossene Patienten n = 4: UE n = 1: Lost to follow-up Gruppe v-60: n = 1 ausgeschlossene Patienten n = 1: UE	A 22
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum von 03. August 1995 bis 06. Februar 1996 durchgeführt.	A 21
14b	Informationen, warum	Die Studie wurde regulär nach Studienprotokoll beendet.	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
	die Studie endete oder beendet wurde		
a: nach CONSORT 2010.			
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; KI: Konfidenzintervall; IVR/IWR: Interactice Voice Response/Interactive Web Response; LOCF: Last observation carried forward; LSR: Lokale Hautreaktion; ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschtes Ereignis; FU: Fluorouracil; CLNS: Anzahl der Zielläsionen + Anzahl neu aufgetretener Läsionen; TLNS: Anzahl der Zielläsionen; PGII: Patient Global Improvement Index; IGII: Investigator Global Improvement Index; ETRS/AIS: Eczetamous Type Reaction Score/Area of Involvement Score; TTS: Total thickness score; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; NSAID: Non Steroidal Antiinflammatory Drug			

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

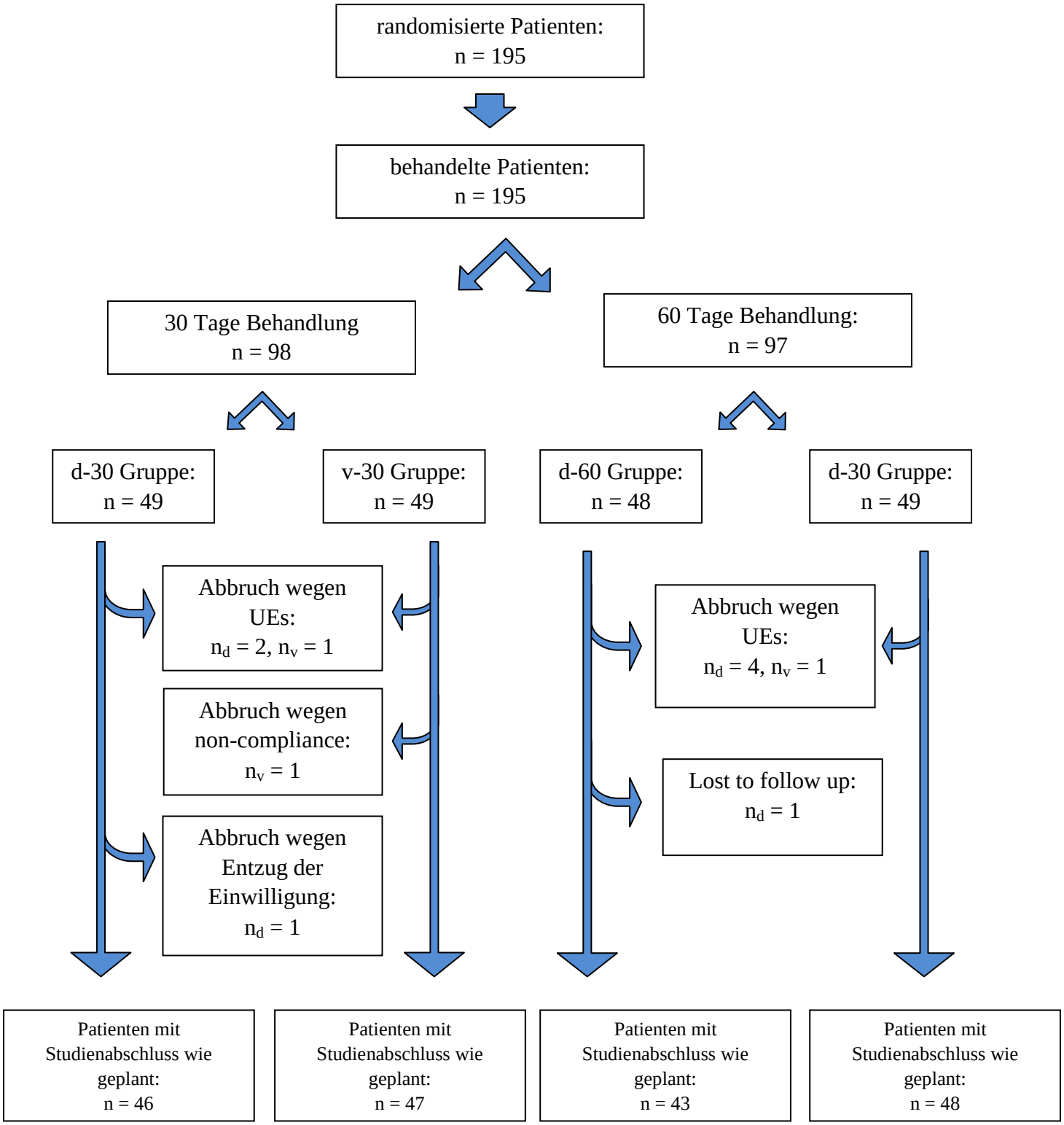


Abbildung 4-17: Flow-Chart zur Studie CT-1101-04

Tabelle 4-186 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CT1101-07

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
-	**Studienziel**		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) in der topischen Behandlung der AK zu bewerten. Als primäres Ziel wurde die Wirksamkeit im Vergleich zum Hyaluronsäure Gel (2,5 %) bewertet, bei zweimal täglicher Verabreichung von je 0,5 g über 90 Tage auf einem bis drei 5x5 cm großen Behandlungsgebiet(en), lokalisiert in einer oder mehreren ausgewählten Körperregion(en) (Stirn, Gesicht, Kopfhaut, Arm oder Hände). Als weitere Ziele wurden das Vorhandensein von Anti-Diclofenac Antikörper und der Diclofenacspiegel nach Studienende im Serum als post-hoc Analyse gemessen. Hypothesen wurden nicht explizit genannt, folgende Hypothesen lassen sich ableiten: Nullhypothese: H0: Es existiert kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Alternative Hypothese: H1: Es existiert ein Unterschied (zweiseitig) zwischen den Behandlungsgruppen.	A 32-33
-	**Methoden**		
3	Studiendesign		
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Monozentrische, doppelblinde, randomisierte, Vehikel-(Hyaluronsäure Gel (2,5 %)) kontrollierte, parallelgruppierte Studie. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder Hyaluronsäure Gel (2,5 %) randomisiert.	A 32
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.	
4	Probanden / Patienten		
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Eine klinische Diagnose von 5 oder mehr AK Läsionen in einem bis drei 25 cm² großen Behandlungsgebiet(en) lokalisiert in einer oder mehrerer der ausgewählten Körperregionen: Stirn, Gesicht, Kopfhaut, Arm und Handrücken. • Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein (weiblich, männlich). • Patienten durften zu Beginn der Studie keine klinisch signifikanten Erkrankungen haben, die die Studienergebnisse beeinträchtigen könnten. (Festgestellt durch eine körperliche und/oder Blut- und/oder Urinuntersuchung) • Nicht gebärfähige Frauen (mind. ein Jahr post-menopausal, Tubenligatur, Sterilisation, Hysterektomie oder	A 32-33

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Unfruchtbarkeit) oder gebärfähige Frauen die mind. zwei Monate vor Studieneintritt eine der folgenden Verhütungen benutzt haben und eine normale Periode innerhalb von 35 Tagen vor Studieneintritt hatten: orale Kontrazeptiva, Spermizide und Barrieremethoden, Intrauterinpessar • Nachweis eines negativen β-HCG Tests bei gebärfähigen Frauen • 60-tägige Auswaschphase von unerlaubten Medikamenten (siehe Ausschlusskriterien) vor der Randomisierung • Patienten mussten willens und in der Lage sein, die Studienbedingungen zu verstehen und die Einwilligungserklärung ausfüllen zu können. Ausschlusskriterien: • Bekannte Sensitivität oder Unverträglichkeit der Inhaltsstoffe der Studienmedikation oder des Vehikels • Vorgeschichte oder aktuelle Allergie auf Acetylsalicylsäure oder andere NSAIDs • Nachweis einer anderen Hauterkrankung, einschließlich Psoriasis, im ausgewählten Behandlungsbereich, die Einfluss auf Absorption, Akkumulation und Metabolisierung der Studienmedikation haben könnte • Unzulässige Behandlung mit Masoprocol (Actinex®), 5-FU (Efudex®), Eterinate (Tegison®), Cyclosporine, Retinoide oder chemischem Peeling • Fehlende Bereitschaft von Patienten, sich der Auswaschphase zu unterziehen und während der Studie den Gebrauch von hyaluronhaltigen Kosmetika oder anderer unzulässiger Behandlungen zu unterbrechen, die die Studienergebnisse beeinträchtigen könnten • Schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen im gebärfähigen Alter, die keine adäquate Verhütung verwendeten oder nicht chirurgisch steril waren • Teilnahme an einer Studie in den 60 Tagen vor Einschluss in die Solaraze® Studie oder Einnahme eines anderen Prüfpräparats	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studienmedikation wurde zu Hause von den Patienten selbst aufgetragen. Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen wurden zum einen von den Patienten in einem Tagebuch festgehalten, als auch im Studienzentrum untersucht. Die Studie wurde in 1 Zentrum in den USA durchgeführt.	A33
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intervention Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Gruppe: Patienten sollten das Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zweimal täglich zu einer vergleichbaren Uhrzeit auf die Behandlungsbereiche auftragen. Vaginal-Applikatoren wurden für den Gebrauch an den Geltuben angepasst. Eine Markierung auf dem Applikator zeigte an, wann 0,5 g des Gels in den Applikator gedrückt waren. Anschließend wurde die bemessene Gelmenge auf das Anwendungsgebiet appliziert.	A33

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Intervention Hyaluronsäure Gel (2,5 %) Gruppe: Patienten sollten das Hyaluronsäure Gel (2,5 %) zweimal täglich zu einer vergleichbaren Uhrzeit auf die Behandlungsbereiche auftragen. Das Vehikelgel bestand, identisch zum Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) aus Hyaluronsäure Gel (2,5 %) ohne den Wirkstoff. Vaginal Applikatoren wurden für den Gebrauch an den Geltuben angepasst. Eine Markierung auf dem Applikator zeigte an, wann 0,5 g des Gels in den Applikator gedrückt waren. Anschließend wurde die bemessene Gelmenge auf das Anwendungsgebiet appliziert.	
6	Zielkriterien		
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Wirksamkeit: TLNS und CLNS Erhebung an Tag 1, 30, 60, 90 und 30 Tage nach Behandlungsende (Tag 120) Vollständige Abheilungsrate der AK Läsionen, definiert als Anteil der Patienten die 30 Tage nach Behandlungsende keine klinisch erkennbaren Läsionen in den ausgewählten Behandlungsflächen mehr aufweisen. Falls alle Läsionen in einem Behandlungsbereich komplett abgeheilt waren, wurde die Anwendung der Studienmedikation in diesem Bereich beendet. Patienten hatten die Studie erfolgreich beendet, wenn alle Behandlungsbereiche komplett abgeheilt waren. Der Patient nahm in diesem Fall noch an der Untersuchung an Tag 90 und an der Nachuntersuchung teil. Die Zählung und Beurteilung der Läsionen wurde an Tag 1, 30, 60, 90 und 30 Tage nach Behandlungsende von einem Arzt im Studienzentrum durchgeführt. Hierbei wurden das Erscheinungsbild der Läsionen von Baseline sowie das Vorhandensein von Nicht-Baseline-Läsionen untersucht. Sekundäre Zielsetzung: PGII: Erhebung 30 Tage nach Behandlungsende. IGII: Erhebung 30 Tage nach Behandlungsende. Weiterer semi-quantitativer Endpunkt: BSI Erhebung an Tag 1 Sicherheit: Die Sicherheit wurde während der Visiten an den Tagen 30, 60, 90 und 120 bewertet. Folgende Kriterien wurden untersucht: • UEs und SUEs • Labortests wurden bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Screenings und zu Behandlungsende durchgeführt: Hämatologie, biochemische Untersuchungen und Harnuntersuchungen • Tests auf Serum Anti-Diclofenac Antikörper • ETRS/AIS: ETRS ist ein standardisierter Patchtest um	A33, 34

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		den Schweregrad einer Hautreaktion (z.B. verhärtet, bläschenbildend) zu beschreiben. Der AIS wurde hinzugezogen um Auskunft über die Lokalisation und Ausbreitung einer lokalen Reaktion zu geben • Provocative Use Test: Patienten mit UEs hatten die Möglichkeit, nach Abheilen der Reaktion sich einer 7-tägigen Re-Challenge an einer anderen Stelle auszusetzen. • Serum Diclofenac Spiegel nach Behandlung Zusätzlich hielten die Patienten alle UEs in einem Tagebuch fest. Bei Auftreten eines UEs oder SUEs stellten Studienärzte unverzüglich fest, ob es sich um ein UE oder um ein klinisches Ereignis handelte und beurteilten Dauer, Schweregrad und Ursache. Es wurden bei jeder Untersuchung, außer dem Screening, Fotografien der behandelten Region aufgenommen.	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Originalprotokoll waren die Primärkriterien TLNS, CLNS, und PGII. Der IGII war als sekundärer Endpunkt vermerkt. Im Studienbericht waren PGII und IGII beide sekundäre Endpunkte und TLNS = 0 und CLNS = 0 waren primäre Endpunkte.	A34
7	Fallzahl		
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Fallzahlberechnung wurde eine angestrebte Effektgröße (Differenz der Anzahl der Läsionen zwischen den Gruppen / SD) von 0,54 und eine α-Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,05, sowie eine β-Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,2. Basierend auf dieser Berechnung sind 54 Patienten pro Behandlungsgruppe nötig. Diese Berechnung basiert nicht auf dem angestrebten primären Endpunkt, dem Anteil an Patienten mit einer vollständigen Abheilung aller Läsionen.	A35
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. Kriterien Angaben zu Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch fehlen.	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Patienten wurden im Verhältnis 1:1 der Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %) oder der Hyaluronsäure Gel (2,5 %) Gruppe zugeordnet.	A33
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Angaben fehlen.	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Angaben fehlen	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Die Randomisierung fand eine Woche nach dem Screening im Verhältnis 1:1 statt. Angaben zur Geheimhaltung der Behandlungsfolge und zur Durchführung der Zuteilung fehlen.	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war		
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Angaben fehlen.	
11	Verblindung		
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war doppelblind. a. Probanden waren verblindet b. Behandler waren verblindet	A32
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Angaben fehlen.	
12	Statistische Methoden		
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Primäranalysen wurden an der ITT Population (N = 112) durchgeführt. Fehlende Werte für Zählungen der Läsionen oder für die GII Scores wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Für die Analyse kontinuierlicher Variablen wurde ANOVA verwendet und die Proportionen wurden mit dem Chi Quadrat Test bewertet. Wenn die Daten extrem von einer Normalverteilung abwichen, wurde eine Ranktransformation angewendet. Der Zeitpunkt für die Primäranalyse war die Follow-up Visite 30 Tage nach Studienabschluss. Eine per protocol Analyse wurde durchgeführt mit Patienten, die nicht zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten verpassten und die nicht erlaubte Medikamente an mehr als 2 Zeitpunkten nahmen. Nach Studienende wurde post hoc ein weiteres Kriterium hinzugefügt: die Patienten mussten mindestens 75 % der Studienmedikation aufgetragen haben. Da diese Ergänzung die ITT Population nicht berührt, ergibt sich keine relevante Verzerrung durch die Änderung. Sicherheit:	A 35

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
		Die Sicherheitsanalyse wurde mit der ITT Population (N = 111) gerechnet, von denen die Behandlung durchgeführt wurde. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF Methode ersetzt. Unterschiede innerhalb der Gruppe wurden anhand des Wilcoxon Signed Rank Test bewertet und Unterschiede zwischen den Gruppen mit ANOVA. Alle Variablen, für die sich ein statistischer Unterschied ergab, wurden als potentielle Kovariate untersucht. Es wurde eine exploratorische Analyse zur Bestimmung des Ausmaßes an Diclofenac, das nach Abschluss der Behandlung in der Zirkulation verbleibt, durch Testung von Blutproben durchgeführt. Angaben zu weiteren Analysen fehlen, wurden aber vermutlich entsprechend den Studien CT1101-03 und CT1101-04 durchgeführt.	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: TLNS: Zusätzlich zu den Primäranalysen wurden die Analysen stratifiziert nach Lokalisation durchgeführt. Sicherheit: ETRS/AIS wurde stratifiziert für die Behandlungsgebiete berechnet. Zusätzliche Analysen: PGII und IGII: Die Ergebnisse wurden zusätzlich für Ergebnisse and Tag 30, 60 und 90 berechnet. Es geht aus den vorhandenen Quellen nicht hervor, ob eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt wurde.	A38-40
-	**Resultate**		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flow-Chart siehe Ende der Tabelle	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	112 Patienten wurden randomisiert 111 Patienten erhielten die geplante Behandlung 108 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt	A36, 37
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Gruppe Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %): n = 25 verlorene Patienten n = 21: UE	A 36

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	Quelle
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	n = 1: Non-compliance n = 1: Patient zog sein Einverständnis zurück n = 2: Lost to follow-up Vehikelgruppe: n = 8 verlorene Patienten n = 4: UE n = 2: Non-compliance n = 2: Lost to follow-up Die Patientenzahlen beziehen sich auf die Angaben der FDA, die vom klinischen Bericht der Studie abweichen. In der Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) Gruppe gingen 13 Patienten und aus der Hyaluronsäure Gel (2,5 %) Gruppe 1 Patient, die aufgrund von UEs die Medikation abbrachen, trotzdem zur Follow-up Visite und gehen damit in die Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte ein.	
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studien wurden im Zeitraum von 04. März 1996 bis 31. November 1996 durchgeführt.	A32
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär nach Studienprotokoll beendet.	
a: nach CONSORT 2010.			
nicht-HK/HT AK: nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe Aktinische Keratosen; KI: Konfidenzintervall; IVR/IWR: Interactive Voice Response /Interactive Web Response (Interaktives web-basiertes Spracherkennungsprogramm); LOCF: Last observation carried forward; LSR: Lokale Hautreaktion; ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschtes Ereignis; FU: Fluorouracil; CLNS: Anzahl der Zielläsionen + Anzahl neu aufgetretener Läsionen; TLNS: Anzahl der Zielläsionen; PGII: Patient Global Improvement Index; IGII: Investigator Global Improvement Index; ETRS/AIS: Eczetamous Type Reaction Score/Area of Involvement Score; BSI: Baseline severity index; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FDA: Food and Drug Administration; NSAID: Non Steroidal Antiinflammatory Drug; SD: Standardabweichung			

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

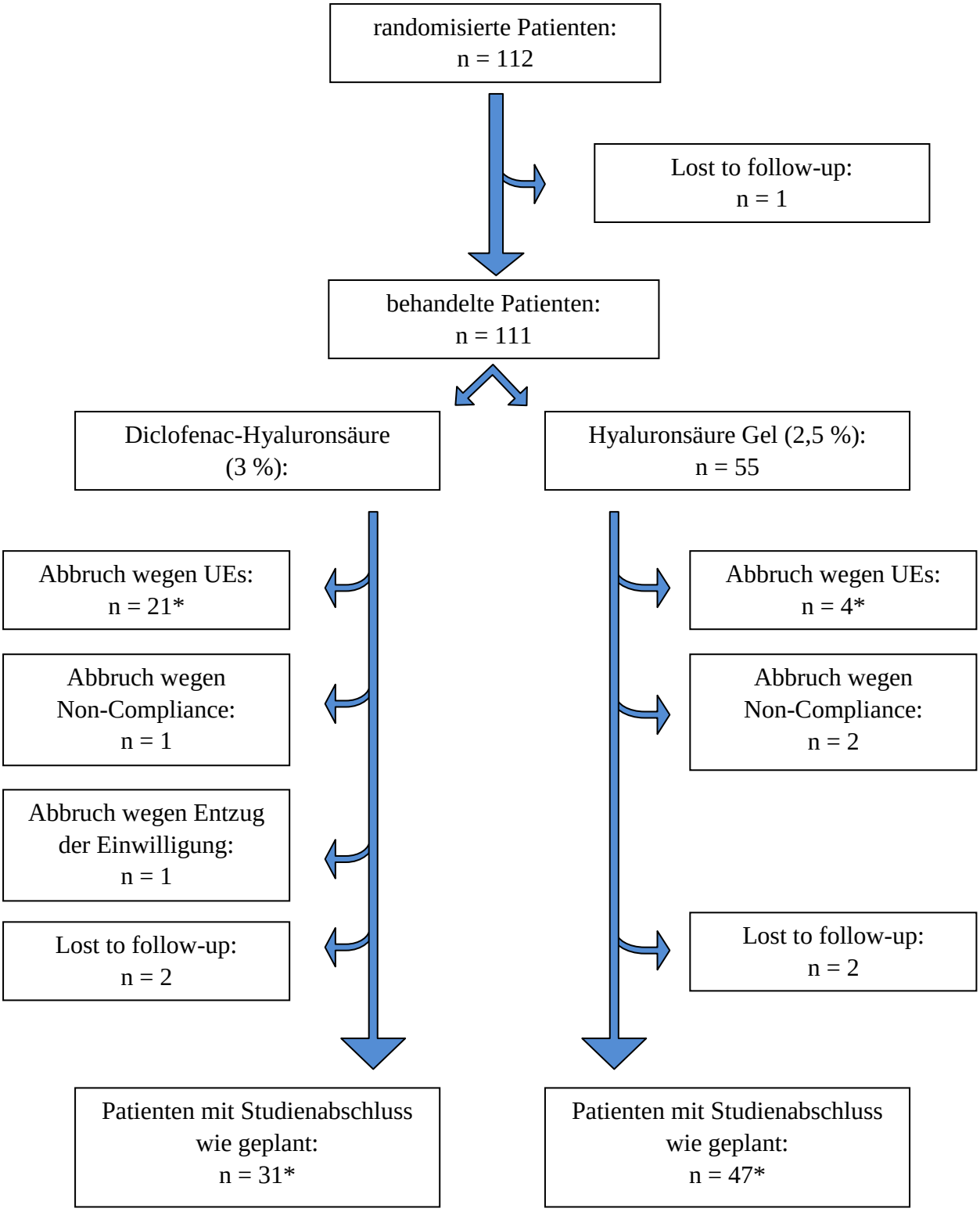


Abbildung 4-18: Flow-Chart zur Studie CT-1101-07
*Zahlen abweichend vom Studienbericht nach Angaben von der FDA

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Studien an Gesicht und Kopfhaut:

Tabelle 4-187 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-015

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: PEP005-015

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienreport	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden mittels des IVR/IWR Systems zentral in einem 1:1:1:1:1:1:1:1 Verhältnis randomisiert. (A)

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten konnten anhand der nummerierten Studienmedikamentebox keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung ziehen. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler konnten anhand der nummerierten Studienmedikamentebox keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung ziehen. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, erhöht das Verzerrungspotential aber nicht, weil er lediglich die Endpunkte vollständige und partielle Abheilungsrate in der Aussage ergänzt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*

- *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
- *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
- *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lassen sich keine Faktoren feststellen, die einen Einfluss auf das Verzerrungspotential haben könnten (Vergleichspopulationen weisen vergleichbare Charakteristika auf, keine Zwischenanalyse, transparenter Patientenfluss).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Vollständige Abheilungsrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Partielle Abheilungsrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt wurde die per protocol Population ausgewertet, mit einem Nichtberücksichtigungsanteil im Verumarm von 18,75 %. Die ausgeschlossenen Patienten waren jedoch ausführlich beschrieben, so dass davon ausgegangen werden kann, dass diese Analyse das Ergebnis nicht zugunsten von Ingenolmebutat verzerrt: 5 von 6 Patienten bekamen nur eine oder 2 von 3 Behandlungen mit Ingenolmebutat und erreichten dennoch 100 % Abheilung. Durch den Ausschluss dieser Patienten wird daher das Ergebnis eher zuungunsten von Ingenolmebutat verzerrt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde im Protokoll nicht vorab festgelegt, sondern als zusätzlicher Endpunkt im Studienbericht beschrieben. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen deskriptiv ausgewerteten Endpunkt als Ergänzung zu den im Protokoll aufgelisteten Endpunkten, der die Ergebnisse insgesamt nicht verzerrt.

Endpunkt: Abheilungsdauer

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, sondern wurde erst später als Endpunkt definiert. Er leitet sich jedoch vom Endpunkt vollständige Abheilungsrate ab, der vorab festgelegt wurde.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*

- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berechnung stützt sich auf Annahmen, die den Abheilungsverlauf näherungsweise, jedoch nicht sicher 100% genau beschreiben.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anwendungsdauer

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Patientenzufriedenheit - TSQM

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung

angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt wurde die per protocol Population ausgewertet, mit einem Nichtberücksichtigungsanteil im Verumarm von 18,75 %. Die ausgeschlossenen Patienten waren jedoch ausführlich beschrieben, so dass davon ausgegangen werden kann, dass diese Analyse das Ergebnis nicht zugunsten von Ingenolmebutat verzerrt: 5 von 6 Patienten bekamen nur eine oder 2 von 3 Behandlungen mit Ingenolmebutat und erreichten dennoch 100 % Abheilung. Da davon auszugehen ist, dass Patienten mit 100 % Abheilung zufriedener sind, als Patienten bei denen dies nicht so ist, ist durch den Ausschluss dieser Patienten das Ergebnis eher zuungunsten von Ingenolmebutat verzerrt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität – Skindex-16

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch,

insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt wurde die per protocol Population ausgewertet, mit einem Nichtberücksichtigungsanteil im Verumarm von 18,75 %. Die ausgeschlossenen Patienten waren jedoch ausführlich beschrieben, so dass davon ausgegangen werden kann, dass diese Analyse das Ergebnis nicht zugunsten von Ingenolmebutat verzerrt: 5 von 6 Patienten bekamen nur eine oder 2 von 3 Behandlungen mit Ingenolmebutat und erreichten dennoch 100 % Abheilung. Da davon auszugehen ist, dass Patienten mit 100 % Abheilung zufriedener sind, als Patienten bei denen dies nicht so ist, ist durch den Ausschluss dieser Patienten das Ergebnis eher zuungunsten von Ingenolmebutat verzerrt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A)

4. **Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: UEs

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lokale Hautreaktionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-188 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-016

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: PEP005-016

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienreport	A
Publikation	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden mittels des IVR/IWR Systems zentral in einem 1:1 Verhältnis randomisiert. (A)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden mittels des IVR/IWR Systems zentral in einem 1:1 Verhältnis randomisiert. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden mittels des IVR/IWR Systems zentral in einem 1:1 Verhältnis randomisiert. Die Studienmedikation befand sich in einheitlichen Studienmedikationsboxen. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten konnten anhand der Studienmedikamentebox keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung ziehen. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler konnten anhand der Studienmedikamentebox keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung ziehen. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h.

vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive

Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, erhöht das Verzerrungspotential aber nicht, weil er lediglich die Endpunkte vollständige und partielle Abheilungsrate in der Aussage ergänzt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lassen sich keine Faktoren feststellen, die einen Einfluss auf das Verzerrungspotential haben könnten (Vergleichspopulationen weisen vergleichbare Charakteristika auf, keine Zwischenanalyse, transparenter Patientenfluss).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: ___Vollständige Abheilungsrate_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Partielle Abheilungsrate

5. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

6. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde im Protokoll nicht vorab festgelegt, sondern als zusätzlicher

Endpunkt im Studienbericht beschrieben. (A)

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine inadäquaten statistischen Verfahren angewandt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen deskriptiv ausgewerteten Endpunkt als Ergänzung zu den im Protokoll aufgelisteten Endpunkten, der die Ergebnisse insgesamt nicht verzerrt.

Endpunkt: Abheilungsdauer

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, sondern wurde erst später als Endpunkt definiert. Er leitet sich jedoch vom Endpunkt vollständige Abheilungsrate ab, der vorab festgelegt wurde.

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berechnung stützt sich auf Annahmen, die den Abheilungsverlauf näherungsweise, jedoch nicht sicher 100% genau beschreiben.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anwendungsdauer

9. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Patientenzufriedenheit - TSQM

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die

Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität – Skindex-16

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: UEs

5. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Sicherheitsparameter wurde die Safety Population ausgewertet. Es handelt sich dabei um 267/269 der randomisierten Patienten. Fehlende Daten wurden nach der LOCF Methode ersetzt. (A)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht.

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende

Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lokale Hautreaktionen

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung

angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Sicherheitsparameter wurde die Safety Population ausgewertet. Es handelt sich dabei um 267/269 der randomisierten Patienten. Fehlende Daten wurden nach der LOCF Methode ersetzt. (A)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht.

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung)

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Sicherheitsparameter wurde die Safety Population ausgewertet. Es handelt sich dabei um 267/269 der randomisierten Patienten. Fehlende Daten wurden nach der LOCF Methode ersetzt. (A)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht.

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-189 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-025

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise

verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: ____PEP005-025_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienreport	A
Publikation	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden mittels des IVR/IWR Systems zentral in einem 1:1 Verhältnis randomisiert. (A)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden mittels des IVR/IWR Systems zentral in einem 1:1 Verhältnis randomisiert. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden mittels des IVR/IWR Systems zentral in einem 1:1 Verhältnis randomisiert. Die Studienmedikation befand sich in einheitlichen Studienmedikationsboxen. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten konnten anhand der Studienmedikamentebox keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung ziehen. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler konnten anhand der Studienmedikamentebox keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung ziehen. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, erhöht das Verzerrungspotential aber nicht, weil er lediglich die Endpunkte vollständige und partielle Abheilungsrate in der Aussage ergänzt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*

- *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
- *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lassen sich keine Faktoren feststellen, die einen Einfluss auf das Verzerrungspotential haben könnten (Vergleichspopulationen weisen vergleichbare Charakteristika auf, keine Zwischenanalyse, transparenter Patientenfluss).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: ___Vollständige Abheilungsrate_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Partielle Abheilungsrate_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde im Protokoll nicht vorab festgelegt, sondern als zusätzlicher Endpunkt im Studienbericht beschrieben. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine inadäquaten statistischen Verfahren angewandt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen deskriptiv ausgewerteten Endpunkt als Ergänzung zu den im Protokoll aufgelisteten Endpunkten, der die Ergebnisse insgesamt nicht verzerrt.

Endpunkt: Abheilungsdauer

9. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, sondern wurde erst später als Endpunkt definiert. Er leitet sich jedoch vom Endpunkt vollständige Abheilungsrate ab, der vorab festgelegt wurde.

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*

- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berechnung stützt sich auf Annahmen, die den Abheilungsverlauf näherungsweise, jedoch nicht sicher 100% genau beschreiben.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anwendungsdauer

13. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

16. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Patientenzufriedenheit - TSQM_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung

angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. **Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___gesundheitsbezogene Lebensqualität – Skindex-16_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___UEs_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Sicherheitsparameter wurde die Safety Population ausgewertet. Diese entspricht in dieser Studie der ITT Population, da es sich dabei um alle randomisierten Patienten handelt. Fehlende Daten wurden nach der LOCF Methode ersetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der

Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Lokale Hautreaktionen_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Sicherheitsparameter wurde die Safety Population ausgewertet. Diese entspricht in dieser Studie der ITT Population, da es sich dabei um alle randomisierten Patienten handelt. Fehlende Daten wurden nach der LOCF Methode ersetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Sicherheitsparameter wurde die Safety Population ausgewertet. Diese entspricht in dieser Studie der ITT Population, da es sich dabei um alle randomisierten Patienten handelt. Fehlende Daten wurden nach der LOCF Methode ersetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-190 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-030

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise

verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: ____PEP005-030_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienreport	A
Publikation	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten für diese longitudinale Beobachtungsstudie stammen aus randomisierten Studien, in denen sie mittels des IVR/IWR Systems zentral in einem 1:1 Verhältnis randomisiert wurden. (A)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Beide Gruppen sind trotz unterschiedlicher Größe in den Baselinecharakteristika

vergleichbar. Signifikante Unterschiede zeigen sich nur in 2 Vorbehandlungsmodi (Imiquimod und photodynamische Therapie). Aufgrund der geringen Fallzahl werden diese jedoch nicht als relevant betrachtet, da es sich um Ausreißer handeln kann. (A)

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten für diese longitudinale Beobachtungsstudie stammen aus verblindeten Studien, in denen die Patienten anhand der Studienmedikamentebox keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung ziehen konnten. Die Verblindung wurde auch während dieser Beobachtungsstudie nicht aufgedeckt. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler konnten in den zugrunde liegenden verblindeten Studien anhand der Studienmedikamentebox keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung ziehen. Die Verblindung wurde auch während dieser Beobachtungsstudie nicht aufgedeckt. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h.

vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive

Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkte wurden entsprechend den Vorgaben aus dem Studienprotokoll dargestellt. Die von der geplanten Fallzahl abweichende tatsächliche Fallzahl begründet sich auf dem Modus des Patienteneinschlusses und ist somit nicht ergebnisgesteuert. (A, B)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lassen sich keine Faktoren feststellen, die einen Einfluss auf das Verzerrungspotential haben könnten (Vergleichspopulationen weisen vergleichbare Charakteristika auf, transparenter Patientenfluss). (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: ____Rezidivrate_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler blieben im Anschluss an die zugrunde liegenden Studien während der Follow-up Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt wurde die CC57 Population ausgewertet. Diese entspricht in dieser Studie der „ITT“ Population, da es sich dabei um alle Patienten handelt, die nach dem finalen Protokoll am Ende der zugrunde liegenden Studien vollständige Abheilung aufwiesen. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Darstellungen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studien an Stamm und Extremitäten:

Tabelle 4-191 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-014

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: ____PEP005-014_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienreport	A
Publikation	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden mittels des IVR/IWR Systems zentral in einem 1:1 Verhältnis randomisiert. (A)

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden mittels des IVR/IWR Systems zentral in einem 1:1 Verhältnis randomisiert. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden mittels des IVR/IWR Systems zentral in einem 1:1 Verhältnis randomisiert. Die Studienmedikation befand sich in einheitlichen Studienmedikationsboxen. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten konnten anhand der Studienmedikamentebox keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung ziehen. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler konnten anhand der Studienmedikamentebox keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung ziehen. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*

- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, erhöht das Verzerrungspotential aber nicht, weil er lediglich die Endpunkte vollständige und partielle Abheilungsrate in der Aussage ergänzt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lassen sich keine Faktoren feststellen, die einen Einfluss auf das Verzerrungspotential haben könnten (Vergleichspopulationen weisen vergleichbare Charakteristika auf, keine Zwischenanalyse, transparenter Patientenfluss).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: ___Vollständige Abheilungsrate_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Partielle Abheilungsrate_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde im Protokoll nicht vorab festgelegt, sondern als zusätzlicher Endpunkt im Studienbericht beschrieben. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine inadäquaten statistischen Verfahren angewandt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen deskriptiv ausgewerteten Endpunkt als Ergänzung zu den im Protokoll aufgelisteten Endpunkten, der die Ergebnisse insgesamt nicht verzerrt.

Endpunkt: Abheilungsdauer

13. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, sondern wurde erst später als Endpunkt definiert. Er leitet sich jedoch vom Endpunkt vollständige Abheilungsrate ab, der vorab festgelegt wurde.

16. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berechnung stützt sich auf Annahmen, die den Abheilungsverlauf näherungsweise, jedoch nicht sicher 100% genau beschreiben.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anwendungsdauer

17. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die

Einstufung:

20. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Patientenzufriedenheit - TSQM_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___gesundheitsbezogene Lebensqualität – Skindex-16_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine

Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___UEs_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch,

insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Sicherheitsparameter wurde die Safety Population ausgewertet. Hierbei handelt es sich um 254/255 Patienten. Fehlende Daten wurden nach der LOCF Methode ersetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial

anderer Endpunkte nicht. (A)

4. **Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

   z. B.
   - *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
   - *unplausible Angaben*
   - *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

   ☒ **ja**

   ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Lokale Hautreaktionen_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Sicherheitsparameter wurde die Safety Population ausgewertet. Hierbei handelt es sich um 254/255 Patienten. Fehlende Daten wurden nach der LOCF Methode ersetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Sicherheitsparameter wurde die Safety Population ausgewertet. Hierbei handelt es sich um 254/255 Patienten. Fehlende Daten wurden nach der LOCF Methode ersetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-028

Studie: PEP005-028

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Finaler Studienbericht	A
Finales Studienprotokoll	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Randomisierung fand 1:1 über ein IVR/IWR System statt. (A)

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung fand 1:1 über ein IVR/IWR System statt. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation befand sich in einheitlichen Studienmedikamenteboxen. Die Randomisierung fand 1:1 über ein IVR/IWR System statt. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten konnten anhand der Studienmedikamentebox keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung ziehen. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ja, die Behandler waren verblindet. Sie konnten anhand der Studienmedikamentebox und der Nummernzuweisung keinen Rückschluss auf die Gruppenzugehörigkeit ziehen. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, erhöht das Verzerrungspotential aber nicht, weil er lediglich die Endpunkte vollständige und partielle Abheilungsrate in der Aussage ergänzt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lassen sich keine Faktoren feststellen, die einen Einfluss auf das Verzerrungspotential haben könnten (Vergleichspopulationen weisen vergleichbare Charakteristika auf, keine Zwischenanalyse, transparenter Patientenfluss).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: ___Vollständige Abheilungsrate_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Partielle Abheilungsrate_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde im Protokoll nicht vorab festgelegt, sondern als zusätzlicher Endpunkt im Studienbericht beschrieben. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine inadäquaten statistischen Verfahren angewandt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen deskriptiv ausgewerteten Endpunkt als Ergänzung zu den im Protokoll aufgelisteten Endpunkten, der die Ergebnisse insgesamt nicht verzerrt.

Endpunkt: Abheilungsdauer

17. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, sondern wurde erst später als Endpunkt definiert. Er leitet sich jedoch vom Endpunkt vollständige Abheilungsrate ab, der vorab festgelegt wurde.

20. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berechnung stützt sich auf Annahmen, die den Abheilungsverlauf näherungsweise, jedoch nicht sicher 100% genau beschreiben.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anwendungsdauer

21. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

24. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Patientenzufriedenheit - TSQM_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die

Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. **Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

   z. B.
   - *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
   - *unplausible Angaben*
   - *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

   ☒ **ja**

   ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

   Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___gesundheitsbezogene Lebensqualität – Skindex-16_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___UEs_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Sicherheitsparameter wurde die Safety Population ausgewertet. Diese entspricht in dieser Studie der ITT Population, da es sich dabei um alle randomisierten Patienten handelt. Fehlende Daten wurden nach der LOCF Methode ersetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der

Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Lokale Hautreaktionen_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Sicherheitsparameter wurde die Safety Population ausgewertet. Diese entspricht in dieser Studie der ITT Population, da es sich dabei um alle randomisierten Patienten handelt. Fehlende Daten wurden nach der LOCF Methode ersetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lokale Nebenwirkungen der Haut (Pigmentierungsstörungen und Narbenbildung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Sicherheitsparameter wurde die Safety Population ausgewertet. Diese entspricht in dieser Studie der ITT Population, da es sich dabei um alle randomisierten Patienten handelt. Fehlende Daten wurden nach der LOCF Methode ersetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEP005-032

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise

verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: ____PEP005-032_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienreport	A
Publikation	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine

zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten für diese longitudinale Beobachtungsstudie stammen aus randomisierten Studien, in denen sie mittels des IVR/IWR Systems zentral in einem 1:1 Verhältnis randomisiert wurden. (A)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u>

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u>

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

- ☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Beide Gruppen sind trotz unterschiedlicher Größe in den Baselinecharakteristika vergleichbar. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. (A)

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten für diese longitudinale Beobachtungsstudie stammen aus verblindeten Studien, in denen die Patienten anhand der Studienmedikamentebox keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung ziehen konnten. Die Verblindung wurde auch während dieser Beobachtungsstudie nicht aufgedeckt. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler konnten in den zugrunde liegenden verblindeten Studien anhand der Studienmedikamentebox keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung ziehen. Die Verblindung wurde auch während dieser Beobachtungsstudie nicht aufgedeckt. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b)

oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die

ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkte wurden entsprechend den Vorgaben aus dem Studienprotokoll dargestellt. (A, B)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lassen sich keine Faktoren feststellen, die einen Einfluss auf das Verzerrungspotential haben könnten (Vergleichspopulationen weisen vergleichbare Charakteristika auf, transparenter Patientenfluss). (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: ___Rezidivrate_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler blieben im Anschluss an die zugrunde liegende Studie während der Follow-up Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt wurden alle eingeschlossenen Patienten ausgewertet. Dies entspricht in dieser Studie der „ITT“ Population. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Darstellungen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Dateninkonsistenzen vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CT1101-03

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: ____CT1101-03_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
FDA Medical Report	A
Publikation	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis randomisiert. (A)

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☒ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Angaben zur Zuteilung über das Zuteilungsverhältnis (1:1) hinaus fehlen.

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☒ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen.

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts vollständige Abheilungsrate (CNL = 0) wurde trotz Empfehlung der FDA nicht im Protokoll vorab festgelegt. Die Auswertung wurde schließlich wie empfohlen durchgeführt, es kann aber eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einigen Tabellen gab es Inkonsistenzen zu Patientenangaben, z.B. zur Anzahl der Behandlungsareale.
Es waren in der Analyse 6 Patienten, die sich wegen Begleitbehandlung durch flüssigen Stickstoff als Protokollverletzer herausstellten. Diese wurden im klinischen Bericht nicht als Protokollverletzer dargestellt. Eine Reanalyse durch die FDA ergab jedoch, dass sich die Ergebnisse und Rückschlüsse aus dieser Studie nicht veränderten, nachdem die 6 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen wurden.
Die Verteilung der Patienten war in beiden Vergleichsgruppen gleich.
In der Studie gab es bei einigen Zentren Inkonsistenzen in der Bewertung der Studien- bzw. Medikationsabbrecher. Dies war jedoch transparent dargestellt, so dass für die Analysen erkenntlich war, wie viele Patienten eingehen müssen. Es blieb aber eine Unsicherheit erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen haben.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Zuteilungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung sind unklar und kann daher nicht positiv bewertet werden. Zusätzlich kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft. (A)

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: ___Vollständige Abheilungsrate_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung beträgt < 5 %, daher konnte das ITT Prinzip gewahrt bleiben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts vollständige Abheilungsrate (CNL = 0) wurde trotz Empfehlung der FDA nicht im Protokoll vorab festgelegt. Die Auswertung wurde schließlich wie empfohlen durchgeführt, es kann aber eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einigen Tabellen gab es Inkonsistenzen zu Patientenangaben, z.B. zur Anzahl und Größe der Behandlungsareale.
Es waren in der Analyse 6 Patienten, die sich wegen Begleitbehandlung durch flüssigen Stickstoff als Protokollverletzer herausstellten. Diese wurden im klinischen Bericht nicht als Protokollverletzer dargestellt. Eine Reanalyse durch die FDA ergab jedoch, dass sich die Ergebnisse und Rückschlüsse aus dieser Studie nicht veränderten, nachdem die 6 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Die Verteilung der Patienten war in beiden Vergleichsgruppen gleich.
In der Studie gab es bei einigen Zentren Inkonsistenzen in der Bewertung der Studien- bzw. Medikationsabbrecher. Dies war jedoch transparent dargestellt, so dass für die Analysen erkenntlich war, wie viele Patienten eingehen müssen. Es blieb aber eine Unsicherheit erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen haben. Hier kann es zu Verzerrungen der Ergebnisse gekommen sein, denn alle Patienten, die die Medikation abbrachen, aber zu den späteren Visiten erschienen, lieferten Daten zu den Wirksamkeitsendpunkten. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es Dateninkonsistenzen gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu Verzerrungen führte. Zusätzlich kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: ___Partielle Abheilungsrate_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung beträgt < 5 %, daher konnte das ITT Prinzip gewahrt bleiben. (B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden laut FDA im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle unter dem Endpunkt vollständige Abheilung genannten Punkte gelten für den Endpunkt partielle Abheilung auch. Es gibt zur partiellen Abheilung zwar keine detaillierte Analyse im Medical Report der FDA Unterlagen, es handelt sich bei den Dateninkonsistenzen, die zur Bewertung der vollständigen Abheilung relevant sind aber um grundsätzliche Punkte, die die partielle Abheilung im gleichen Ausmaß berühren:
In einigen Tabellen gab es Inkonsistenzen zu Patientenangaben, z.B. zur Anzahl der Behandlungsareale.
Es waren in der Analyse 6 Patienten, die sich wegen Begleitbehandlung durch flüssigen Stickstoff als Protokollverletzer herausstellten. Diese wurden im klinischen Bericht nicht als Protokollverletzer dargestellt. Eine Reanalyse für den Endpunkt vollständige Abheilung durch die FDA ergab jedoch, dass sich die Ergebnisse und Rückschlüsse aus dieser Studie nicht veränderten, nachdem die 6 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Die Verteilung der Patienten war in beiden Vergleichsgruppen gleich.
In der Studie gab es bei einigen Zentren Inkonsistenzen in der Bewertung der Studien- bzw. Medikationsabbrecher. Dies war jedoch transparent dargestellt, so dass für die Analysen erkenntlich war, wie viele Patienten eingehen müssen. Es blieb aber eine Unsicherheit erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen haben. Hier kann es zu Verzerrungen der Ergebnisse gekommen sein, denn alle Patienten, die die Medikation abbrachen, aber zu den späteren Visiten erschienen, lieferten Daten zu den Wirksamkeitsendpunkten. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es Dateninkonsistenzen gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu Verzerrungen führte. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: ___Prozentuale Veränderung der Anzahl an AK Läsionen_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und

Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung beträgt < 5 %, daher konnte das ITT Prinzip gewahrt bleiben. (B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle im Protokoll vorgesehenen Analysen wurden im Bericht aufgeführt. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle unter dem Endpunkt vollständige Abheilung genannten Punkte gelten für den Endpunkt prozentuale Veränderung der Anzahl an AK Läsionen auch. Es gibt zur partiellen Abheilung zwar keine detaillierte Analyse im Medical Report der FDA Unterlagen, es handelt sich bei den Dateninkonsistenzen, die zur Bewertung der vollständigen Abheilung relevant sind aber um grundsätzliche Punkte, die die partielle Abheilung im gleichen Ausmaß berühren:
In einigen Tabellen gab es Inkonsistenzen zu Patientenangaben, z.B. zur Anzahl der Behandlungsareale.
Es waren in der Analyse 6 Patienten, die sich wegen Begleitbehandlung durch flüssigen Stickstoff als Protokollverletzer herausstellten. Diese wurden im klinischen Bericht nicht als Protokollverletzer dargestellt. Eine Reanalyse für den Endpunkt vollständige Abheilung durch die FDA ergab jedoch, dass sich die Ergebnisse und Rückschlüsse aus dieser Studie nicht veränderten, nachdem die 6 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Die Verteilung der Patienten war in beiden Vergleichsgruppen gleich.
In der Studie gab es bei einigen Zentren Inkonsistenzen in der Bewertung der Studien- bzw. Medikationsabbrecher. Dies war jedoch transparent dargestellt, so dass für die Analysen erkenntlich war, wie viele Patienten eingehen müssen. Es blieb aber eine Unsicherheit erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen haben. Hier kann es zu Verzerrungen der Ergebnisse gekommen sein, denn alle Patienten, die die Medikation abbrachen, aber zu den späteren Visiten erschienen, lieferten Daten zu den Wirksamkeitsendpunkten. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es Dateninkonsistenzen gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu Verzerrungen führte. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: Abheilungsdauer

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, sondern wurde erst später als Endpunkt definiert. Er leitet sich jedoch vom Endpunkt vollständige Abheilungsrate ab, der vorab festgelegt wurde.
Der Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts vollständige Abheilungsrate (CNL = 0), auf der der Endpunkt Abheilungsdauer beruht, wurde trotz Empfehlung der FDA nicht im Protokoll vorab festgelegt. Die Auswertung wurde schließlich wie empfohlen durchgeführt, es kann aber eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einigen Tabellen gab es Inkonsistenzen zu Patientenangaben, z.B. zur Anzahl und Größe der Behandlungsareale.
Es waren in der Analyse 6 Patienten, die sich wegen Begleitbehandlung durch flüssigen Stickstoff als Protokollverletzer herausstellten. Diese wurden im klinischen Bericht nicht als Protokollverletzer dargestellt. Eine Reanalyse durch die FDA ergab jedoch, dass sich die Ergebnisse und Rückschlüsse aus dieser Studie nicht veränderten, nachdem die 6 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen wurden.
Die Verteilung der Patienten war in beiden Vergleichsgruppen gleich.
In der Studie gab es bei einigen Zentren Inkonsistenzen in der Bewertung der Studien- bzw. Medikationsabbrecher. Dies war jedoch transparent dargestellt, so dass für die Analysen erkenntlich war, wie viele Patienten eingehen müssen. Es blieb aber eine Unsicherheit erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen haben. Hier kann es zu Verzerrungen der Ergebnisse gekommen sein, denn alle Patienten, die die Medikation abbrachen, aber zu den späteren Visiten erschienen, lieferten Daten zu den Wirksamkeitsendpunkten. (A)
Die Berechnung stützt sich auf Annahmen, die den Abheilungsverlauf näherungsweise, jedoch nicht sicher 100% genau beschreiben.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es Dateninkonsistenzen gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu Verzerrungen führte. Zusätzlich kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: Anwendungsdauer

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___UEs_____

5. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung beträgt < 5 %, daher konnte das ITT Prinzip gewahrt bleiben. (A)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht (A).

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie gab es bei einigen Zentren Inkonsistenzen in der Bewertung der Studien- bzw. Medikationsabbrecher aufgrund von UEs. Dies war jedoch transparent dargestellt, so dass für die Analysen erkenntlich war, wie viele Patienten eingehen müssen. Es blieb aber eine Unsicherheit für den Parameter Studienabbrecher erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen haben. Der Parameter Medikationsabbrecher ist davon nicht betroffen, da hier alle Patienten eingehen, die die Studie und/oder die Medikation abbrachen

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es Dateninkonsistenzen gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu Verzerrungen führte. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CT1101-04

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: ____CT1101-04_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
FDA Medical Report	A
Publikation	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden in einem 1:1:1:1 Verhältnis randomisiert (2 Studienarme über 30 Tage, die für die Bewertung nicht weiter berücksichtigt werden. Im Folgenden werden alle Angaben daher nur für die beiden 60 Tage Arme berichtet). (A)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☒ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Angaben zur Zuteilung über das Zuteilungsverhältnis (1:1) hinaus fehlen.

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern

- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☒ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen.

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*

- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Analyse des primären Endpunktes wurden 9 Protokollverletzer mit eingeschlossen. Nach Reanalyse durch die FDA war das Ergebnis zwar immer noch signifikant besser für die Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %) Gruppe (p = 0,045 anstatt 0,0214), aber dieses Vorgehen lässt auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung schließen, die das Verzerrungspotential der ganzen Studie beeinflussen könnte.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Tabelle zu UEs gab es Inkonsistenzen zu Patientenzahlen. Innerhalb des Berichts sind verschiedene Angaben zu schweren UEs zu finden, eine Reanalyse der Patientenlisten durch die FDA ergab wiederum andere Zahlen.
Zusätzlich wurden laut Studienunterlagen alle randomisierten Patienten für den primären Endpunkt ausgewertet, das ITT Prinzip wäre damit gewahrt. Aus den FDA Unterlagen geht jedoch hervor, dass in der Analyse Protokollverletzer mit berücksichtigt wurden, die aus der Analyse auszuschließen sind. Aus der eigenständigen Reanalyse der FDA geht hervor, um wie viele Protokollverletzer es sich handelt, und dass das Ergebnis für den Endpunkt zwar in der Aussage erhalten bleibt, im Studienbericht aber dennoch besser dargestellt wird (siehe Abschnitt B, vollständige Abheilungsrate Punkt 2: Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips). Der Einfluss des Ein- oder Ausschlusses der Protokollverletzer auf das Ergebnis ist nur aufgrund der Reanalyse der FDA Analyse gut abschätzbar, daher bleibt im Hinblick auf die Ergebnisse aus den Studienberichten eine Unsicherheit erhalten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Zuteilungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung sind unklar und kann daher nicht positiv bewertet werden. Zusätzlich kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft. (A)

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: ___Vollständige Abheilungsrate_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen wurden alle randomisierten Patienten für diesen Endpunkt ausgewertet, das ITT Prinzip wäre damit gewahrt. Aus den FDA Unterlagen geht jedoch hervor, dass in der Analyse Protokollverletzer mit berücksichtigt wurden, die aus der Analyse auszuschließen sind. Aus der eigenständigen Reanalyse der FDA geht hervor, um wie viele Protokollverletzer es sich handelt, und dass das Ergebnis für den Endpunkt zwar im Studienbericht besser dargestellt wird, in der Aussage aber erhalten bleibt (p-Wert laut Studienbericht 0,0216; p-Wert laut FDA Reanalyse 0,045). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist in der Reanalyse zwar > 10 %, aber der Einfluss des Ein- oder Ausschlusses der Protokollverletzer auf das Ergebnis ist aufgrund beider Analysen gut abschätzbar. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Analyse anhand der ITT Population inklusive aller Protokollverletzer, die ein besseres Ergebnis liefert als eine Analyse ohne Protokollverletzer (siehe Punkt 2), ergeben sich Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

   z. B.
   - *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
   - *unplausible Angaben*
   - *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

   ☒ **ja**

   ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

   Alle bekannten Dateninkonsistenzen wurden bereits unter den vorigen Punkten berichtet. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es Dateninkonsistenzen gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu Verzerrungen führte. Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: ___Partielle Abheilungsrate_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle randomisierten Patienten ausgewertet, daher konnte das ITT Prinzip formal gewahrt bleiben. Die für den Endpunkt vollständige Abheilung genannten Verzerrungsaspekte gelten für den Endpunkt partielle Abheilung jedoch auch. Da es zur partiellen Abheilung jedoch keine detaillierte Analyse im Medical Report der FDA Unterlagen gibt, kann der Einfluss der Protokollverletzer in diesem Punkt aber nicht abgeschätzt werden (A, B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle unter dem Endpunkt vollständige Abheilung genannten Punkte gelten für den Endpunkt partielle Abheilung gleichbedeutend. Es gibt zur partiellen Abheilung zwar keine detaillierte Analyse im Medical Report der FDA Unterlagen, es handelt sich bei den Dateninkonsistenzen, die zur Bewertung der vollständigen Abheilung relevant sind, aber um grundsätzliche Punkte, die die partielle Abheilung im gleichen Ausmaß berühren:
Aufgrund der Analyse anhand der ITT Population inklusive aller Protokollverletzer, die ein besseres Ergebnis liefert als eine Analyse ohne Protokollverletzer (siehe Punkt 2), ergeben sich Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle bekannten Dateninkonsistenzen wurden bereits unter den vorigen Punkten berichtet. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es Dateninkonsistenzen gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu

Verzerrungen führte. Zusätzlich kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: ___Prozentuale Veränderung der Anzahl an AK Läsionen_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle randomisierten Patienten ausgewertet, daher konnte das ITT Prinzip formal gewahrt bleiben. Die für den Endpunkt vollständige Abheilung genannten Verzerrungsaspekte gelten für den Endpunkt prozentuale Änderung der Anzahl an AK Läsionen jedoch auch. Da es hierzu jedoch keine detaillierte Analyse im Medical Report der FDA Unterlagen gibt, kann der Einfluss der Protokollverletzer in diesem Punkt aber nicht abgeschätzt werden (A, B).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle unter dem Endpunkt vollständige Abheilung genannten Punkte gelten für den Endpunkt prozentuale Änderung der Anzahl an AK Läsionen gleichbedeutend. Es gibt zur prozentuale Änderung der Anzahl an AK Läsionen aber keinen Kommentar im Medical Report der FDA Unterlagen, was eine hohe Verzerrung unwahrscheinlich erscheinen lässt.
Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lässt sich dennoch nicht ganz ausschließen. (A)

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle bekannten Dateninkonsistenzen wurden bereits unter den vorigen Punkten berichtet. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es Dateninkonsistenzen gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu Verzerrungen führte. Zusätzlich kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: Anwendungsdauer

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___UEs_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung beträgt < 5 %, daher konnte das ITT Prinzip gewahrt bleiben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht (A).

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Tabelle zu UEs gab es Inkonsistenzen zu Patientenzahlen. Innerhalb des Berichts sind verschiedene Angaben zu SUEs zu finden, eine Reanalyse der Patientenlisten durch die FDA ergab wiederum andere Zahlen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es Dateninkonsistenzen gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu Verzerrungen führte. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CT1101-07

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: ____CT1101-07_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
FDA Medical Report	A
Publikation	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis randomisiert. (A)

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☒ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Angaben zur Zuteilung über das Zuteilungsverhältnis (1:1) hinaus fehlen.

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☒ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen.

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Originalprotokoll war die vollständige Abheilung am Follow-up Visit kein primärer Endpunkt. Die Auswertung wurde wie von der FDA empfohlen durchgeführt, es kann aber eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht

ausgeschlossen werden.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einigen Tabellen gab es Inkonsistenzen zu Patientenangaben, z.B. zur Anzahl der Studienabbrecher. In der Studie gab es bei einigen Zentren Inkonsistenzen in der Bewertung der Studien- bzw. Medikationsabbrecher. Dies war jedoch transparent dargestellt, so dass für die Analysen erkenntlich war, wie viele Patienten eingehen müssen. Es blieb aber eine Unsicherheit erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen haben.
Die Analyse des primären Endpunktes vollständige Abheilung an der Follow-up Visite wurde nicht mit allen randomisierten Patienten durchgeführt. Eine Reanalyse durch die FDA ergab zwar, dass sich die Ergebnisse und Rückschlüsse aus dieser Studie nicht veränderten, nachdem die 4 fehlenden Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden. Es ergibt sich aber eine Unsicherheit in der abschließenden Bewertung des Verzerrungspotentials.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Zuteilungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung sind unklar und kann daher nicht positiv bewertet werden. Zusätzlich kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft. (A)

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: ___Vollständige Abheilungsrate_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. Aus den FDA Unterlagen geht jedoch hervor, dass in der Analyse nicht alle randomisierten Patienten mit berücksichtigt wurden. Aus der eigenständigen Reanalyse der FDA geht hervor, dass das Ergebnis für den Endpunkt zwar im Studienbericht besser dargestellt wird, in der Aussage aber erhalten bleibt (p-Wert laut Studienbericht 0,061; p-Wert laut FDA Reanalyse 0,08). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist in der Reanalyse zwar > 5 %, aber der Einfluss des Ein- oder Ausschlusses der nicht berücksichtigten Patienten auf das Ergebnis ist aufgrund beider Analysen gut abschätzbar. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der primäre Endpunkt vollständige Abheilungsrate (CNL = 0) wurde nicht im Protokoll vorab festgelegt. Die Auswertung wurde schließlich wie empfohlen durchgeführt, es kann aber eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Da für diesen Endpunkt keine Kovariate in der Analyse berücksichtigt wurden und die Anzahl der Läsionen bei Baseline in der Verumgruppe höher war, könnten die Ergebnisse zugunsten der Vehikelgruppe verzerrt sein (A).

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle bekannten Dateninkonsistenzen wurden bereits unter den vorigen Punkten berichtet. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es Dateninkonsistenzen gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu Verzerrungen führte. Zusätzlich kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: ___Prozentuale Veränderung der Anzahl an AK Läsionen_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle unter dem Endpunkt vollständige Abheilung genannten Punkte gelten für den Endpunkt prozentuale Änderung der Anzahl an AK Läsionen gleichbedeutend:
Laut Studienunterlagen wurde die ITT Population für diesen Endpunkt ausgewertet. Aus den FDA Unterlagen geht jedoch hervor, dass in der Analyse nicht alle randomisierten Patienten mit berücksichtigt wurden. Da es zur prozentualen Änderung der Anzahl an AK Läsionen jedoch keine detaillierte Analyse im Medical Report der FDA Unterlagen gibt, kann der Einfluss des Ein- oder Ausschlusses der nicht berücksichtigten Patienten auf das Ergebnis aber nicht abgeschätzt werden.
Es gibt zur prozentualen Änderung der Anzahl an AK Läsionen zwar keinen Kommentar im Medical Report der FDA Unterlagen, was eine hohe Verzerrung unwahrscheinlich erscheinen lässt. Eine Verzerrung lässt sich dennoch nicht ganz ausschließen. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der möglichen Verzerrung der Auswertung (siehe vorigen Punkt) kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle bekannten Dateninkonsistenzen wurden bereits unter den vorigen Punkten berichtet. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es Dateninkonsistenzen gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu Verzerrungen führte. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: Abheilungsdauer

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Abheilungsdauer wurde nicht vorab im Protokoll festgelegt, sondern wurde erst später als Endpunkt definiert. Er leitet sich jedoch vom Endpunkt vollständige Abheilungsrate ab, der vorab festgelegt wurde.
Der primäre Endpunkt vollständige Abheilungsrate (CNL = 0) wurde nicht im Protokoll vorab festgelegt. Die Auswertung wurde schließlich wie empfohlen durchgeführt, es kann aber eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Da für diesen Endpunkt keine Kovariate in der Analyse berücksichtigt wurden und die Anzahl der Läsionen bei Baseline in der Verumgruppe höher war, könnten die Ergebnisse zugunsten der Vehikelgruppe verzerrt sein. Der Endpunkt Abheilungsdauer beruht auf den Daten der vollständigen Abheilung, daher wird die Einschätzung analog vorgenommen (A).

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berechnung stützt sich auf Annahmen, die den Abheilungsverlauf näherungsweise, jedoch nicht sicher 100% genau beschreiben.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es Dateninkonsistenzen gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu Verzerrungen führte. Zusätzlich kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: Anwendungsdauer

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___UEs_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Patienten und Behandler waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein

Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung beträgt < 5 %, daher konnte das ITT Prinzip gewahrt bleiben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☒ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung von UEs erfolgt üblicherweise ergebnisabhängig (es werden

nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und berührt das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht (A).

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie gab es bei einigen Zentren Inkonsistenzen in der Bewertung der Studien- bzw. Medikationsabbrecher aufgrund von UEs. Dies war jedoch transparent dargestellt, so dass für die Analysen erkenntlich war, wie viele Patienten eingehen müssen. Es blieb aber eine Unsicherheit für den Parameter Studienabbrecher erhalten, da davon auszugehen ist, dass die Zentren die Einteilung der Abbrecher nicht einheitlich vorgenommen haben. Der Parameter Medikationsabbrecher ist davon nicht betroffen, da hier alle Patienten eingehen, die die Studie und/oder die Medikation abbrachen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es Dateninkonsistenzen gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu Verzerrungen führte. Daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.