

**Bearbeitung der nachzureichenden Angaben für das Dossier zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 1 SGB V Ingenolmebutat (Picato®) –
Dossier-Nr. 2013-01-15-D-046**

Pharmazeutischer Unternehmer: LEO Pharma GmbH

Wirkstoff: Ingenolmebutat

Antwort auf das G-BA Schreiben vom 14.02.2013

(eingegangen am 15.02.2013)

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis I (für Nachreichung neu erstellte Tabellen)	3
Tabellenverzeichnis II (Originaltabellen aus Modul 4 A).....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Prüfvermerk 1: Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2 „Subgruppenanalysen“	7
Prüfvermerk 2: Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1.1 ff. „Endpunkt xxx-indirekte Vergleiche aus RCT“	15
Prüfvermerk 3: Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1.1 ff. „Endpunkt xxx-indirekte Vergleiche aus RCT“	32
Prüfvermerk 4: Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen-nicht randomisierte vergleichende Studien	33
Prüfvermerk 5: Modul 4 A, Anhang A (S. 364 ff)	37
Prüfvermerk 6: Modul 4 A, Anhang G	41
Prüfvermerk 7: Technische Validierung	46
Referenzliste der Nachreichung	47
Appendix der Nachreichung.....	48

Tabellenverzeichnis I (für Nachreichung neu erstellte Tabellen)

Tabelle 4-A: Logistische Regression für Vollständige Abheilungsrate für Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-016	8
Tabelle 4-B: Logistische Regression für Vollständige Abheilungsrate für Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-025	9
Tabelle 4-C: Logistische Regression für Vollständige Abheilungsrate für Gesicht und Kopfhaut: Studien PEP005-016 und PEP005-025	9
Tabelle 4-D: Logistische Regression für Vollständige Abheilungsrate für Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014.....	10
Tabelle 4-E: Logistische Regression für Vollständige Abheilungsrate für Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-028.....	10
Tabelle 4-F: Logistische Regression für Vollständige Abheilungsrate für Stamm und Extremitäten: Studien PEP005-014 und PEP005-028	11
Tabelle 4-G: Faktoren, die in multivariate Analysen einbezogen wurden.....	11
Tabelle 4-H: Logistische Regression für vollständige Abheilungsrate: Studien PEP005-015, PEP005-016, PEP005-025	13
Tabelle 4-I: Logistische Regression für vollständige Abheilungsrate (PEP005-014 und PEP005-028)	14
Tabelle 4-J: Ergebnisse für Abheilungsdauer ab Therapiebeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AK an Gesicht und Kopfhaut).....	17
Tabelle 4-K: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel aus Studien an Gesicht und Kopfhaut – Abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57	19
Tabelle 4-L: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (AK auf Gesicht, Kopf oder Nacken) – Abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57.....	20
Tabelle 4-M: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut – Abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57.....	20
Tabelle 4-N: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut.....	21
Tabelle 4-O: Ergebnisse für Abheilungsdauer ab Therapiebeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AK an Arm und Hand)	23
Tabelle 4-P: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel aus Studien an Stamm und Extremitäten – Abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57	25
Tabelle 4-Q: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (Läsionen an Hand und Armen) – Abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57	25
Tabelle 4-R: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel – Abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten.....	26
Tabelle 4-S: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten	26

Tabelle 4-T: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-014 vs. Studie CT1101-03)	27
Tabelle 4-U: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-014 vs. Studie CT1101-07)	28
Tabelle 4-V: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-028 vs. Studie CT1101-03)	28
Tabelle 4-W: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-028 vs. Studie CT1101-07)	29
Tabelle 4-X: Anwendungsdauer für Studien für Ingenolmebutat Gel (0,015 %) zur Anwendung an Gesicht und Kopfhaut	30
Tabelle 4-Y: Anwendungsdauer für Studien für Ingenolmebutat Gel (0,05 %) zur Anwendung an Stamm und Extremitäten.....	31
Tabelle 4-Z: Rezidivrate: Gesamt und für Behandlungslokalisation Studie PEP005-030.....	35
Tabelle 4-AA: Rezidivrate: Gesamt und für Behandlungslokalisation Studie PEP005-032 ...	36

Tabellenverzeichnis II (Originaltabellen aus Modul 4 A)

Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	32
Tabelle 4-60: Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für vollständige Abheilungsrate an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-61: Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für vollständige Abheilungsrate an Tag 57 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Abheilungsdauer ab Therapiebeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AK an Gesicht und Kopfhaut).....	55
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Abheilungsdauer ab Therapiebeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AK an Arm und Hand)	56
Tabelle 4-95: Anwendungsdauer aus RCT für Vergleiche	57
Tabelle 4-172: Rezidivrate zum Zeitpunkt 12 Monate aus nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Subgruppen.....	58

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AK	Aktinische Keratosen
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
PDF	Portable Document Format
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial)

Prüfvermerk 1: Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2 „Subgruppenanalysen“

Thema: Ergebnisdarstellung

Prüfvermerk G-BA: Unter Abschnitt 4.3.1.3.2 „Subgruppenanalysen“ sind die Tabellen 4-60 und 4-61 aufgeführt. Es ist nicht offensichtlich erkennbar, ob die vorgenommene Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse den Anforderungen gemäß Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.2 entspricht.

Prüfen Sie insbesondere, ob die Ergebnisse der Interaktionsterme sowie die Ergebnisse der Effektgrößen des Endpunktes in der jeweiligen Subgruppe dargestellt sind.

Antwort: Bei den in Tabelle 4-60 und Tabelle 4-61 in Modul 4A (siehe Appendix dieser Nachreichung) dargestellten Ergebnissen handelt es sich um univariate Subgruppenanalysen, weshalb keine Interaktionsterme dargestellt sind. Lediglich in der Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (Tabelle 4-60) wurde für den Behandlungseffekt (Ingenolmebutat Gel versus Vehikel) kontrolliert. In Tabelle 4-61 werden nur die Behandlungsarme mit Ingenolmebutat Gel dargestellt, weshalb hier nicht für den Behandlungseffekt kontrolliert wird. Weitere Interaktionen wurden in beiden Fällen nicht berücksichtigt. Es wurde lediglich in multivariaten logistischen Regressionsanalysen mit den Einflussfaktoren Behandlung, anatomische Lokalisation und Studienzentrum die Interaktion mit dem Behandlungseffekt untersucht. Da diese Interaktionsterme jeweils nicht signifikant waren, wurden diese in den weiteren Subgruppenanalysen nicht weiter berücksichtigt. In den folgenden Absätzen werden die verwendete Methodik und die Ergebnisse der zusätzlichen Analysen genauer dargestellt und erläutert.

Ergänzende Erläuterung zur verwendeten Methodik und der Ergebnisse

Die multivariaten Analysen sowohl für die Einzelstudien als auch für die gepoolten Daten sollten zur Klärung der Frage dienen, wie homogen der Behandlungseffekt innerhalb der zwei Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten ist. Da die Einzelstudien nicht dafür geplant waren, diese Frage zu beantworten, wurden die Studien mit derselben Lokalisation und demselben Behandlungsregime kombiniert (entweder für die Lokalisation Gesicht und Kopfhaut Ingenolmebutat Gel (0,015%) oder für die Lokalisation Stamm und Extremitäten Ingenolmebutat Gel (0,05%)). Eine Zusammenfassung von Studien mit unterschiedlichen Dosierungen erfolgte nicht.

Zuerst wurden multivariate Analysen durchgeführt, um zu zeigen, ob der Behandlungseffekt im Vergleich zu Vehikelgel in den Studien und anatomischen Lokalisationen unterschiedlich ist. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass es einen vergleichbaren Behandlungseffekt bei unterschiedlichen Lokalisationen und Studien innerhalb der Behandlungsregime gibt.

Da vermutet werden könnte, dass sich der Behandlungseffekt von Ingenolmebutat Gel im Vergleich zu Vehikel für den Endpunkt vollständige Abheilung für die verschiedenen Patientencharakteristika unterscheiden könnte, wurden weitere multivariate Analysen durchgeführt. Hierzu wurden ergänzend zu den univariaten Analysen der aktiv-behandelten Studienpopulation multivariate Analysen durchgeführt, um herauszufinden, welche Faktoren Veränderungen in der vollständigen Abheilungsrate hervorrufen können. Hierzu wurden zwölf Faktoren in eine multivariate Analyse aufgenommen. Hierbei war die anatomische Lokalisation der einzige Faktor, der als prädiktiv sowohl bei der Lokalisation Gesicht und Kopfhaut als auch bei der Lokalisation Stamm und Extremitäten identifiziert werden konnte.

Für die einzelnen Studien und die gepoolten Analysen für die beiden Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse mit den Haupteffekten anatomische Lokalisation, Studienzentrum und Behandlung (Ingenolmebutat Gel versus Vehikel) sowie den Interaktionstermen mit der Behandlung berechnet (siehe Tabelle 4-A, Tabelle 4-B, Tabelle 4-C, Tabelle 4-D, Tabelle 4-E, Tabelle 4-F). Hierbei wurden keine signifikanten Interaktionsterme ($p < 0,05$) identifiziert – entweder aufgrund der wenigen Daten in den Einzelstudien oder aufgrund nicht signifikanter Schätzer in den kombinierten Analysen (siehe Tabelle 4-A, Tabelle 4-B, Tabelle 4-C, Tabelle 4-D, Tabelle 4-E, Tabelle 4-F). Behandlung und anatomische Lokalisation waren in allen Modellen konsistent signifikante Haupteffekte.

Tabelle 4-A: Logistische Regression für Vollständige Abheilungsrate für Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-016

Modell	Faktor	Odds Ratio	
		Schätzer [95 % KI]	p-Wert
Interaktionsmodell	Anatomische Lokalisation		n.a.
Interaktionsmodell	Studienzentrum		n.a.
Interaktionsmodell	Behandlung		n.a.
Interaktionsmodell	Behandlung*Lokalisation		n.a.
Interaktionsmodell	Behandlung*Studienzentrum		n.a.
Haupteffektmodell	Anatomische Lokalisation	4,19 [1,31; 13,4]	0,016
Haupteffektmodell	Studienzentrum	k.A.	0,654
Haupteffektmodell	Behandlung	32.23 [9,40; 110,0]	<0,001

KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht angegeben, da das Modell quasi vollständige Separation aufwies; p-Wert: Für den Test der Hypothese H_0 : Odds Ratio= 1, berechnet mit einem Wald χ^2 -Test aus dem multivariaten logistischen Regressionsmodell

Quelle: Tabelle 3.10, Seite 51, LEO Pharma 2010b

Tabelle 4-B: Logistische Regression für Vollständige Abheilungsrate für Gesicht und Kopfhaut: Studie PEP005-025

Modell	Faktor	Odds Ratio	
		Schätzer [95 % KI]	p-Wert
Interaktionsmodell	Anatomische Lokalisation		n.a.
Interaktionsmodell	Studienzentrum		n.a.
Interaktionsmodell	Behandlung		n.a.
Interaktionsmodell	Behandlung*Lokalisation		n.a.
Interaktionsmodell	Behandlung*Studienzentrum		n.a.
Haupteffektmodell	Anatomische Lokalisation	3,18 [1,15; 8,80]	0,026
Haupteffektmodell	Studienzentrum	k.A.	<0,001
Haupteffektmodell	Behandlung	40,79 [13,71; 121,0]	<0,001

KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht angegeben, da das Modell quasi vollständige Separation aufwies; p-Wert: Für den Test der Hypothese H₀: Odds Ratio= 1, berechnet mit einem Wald Chi²-Test aus dem multivariaten logistischen Regressionsmodell

Quelle: Tabelle 3.11, Seite 53, LEO Pharma 2010b

Tabelle 4-C: Logistische Regression für Vollständige Abheilungsrate für Gesicht und Kopfhaut: Studien PEP005-016 und PEP005-025

Modell	Faktor	Odds Ratio	
		Schätzer [95 % KI]	p-Wert
Interaktionsmodell	Anatomische Lokalisation	k.A.	0,094
Interaktionsmodell	Studienzentrum	k.A.	0,075
Interaktionsmodell	Behandlung	k.A.	<0,001
Interaktionsmodell	Behandlung*Lokalisation	k.A.	0,719
Interaktionsmodell	Behandlung* Studienzentrum	k.A.	0,592
Haupteffektmodell	Anatomische Lokalisation	3,04 [1,59, 5,82]	<0,001
Haupteffektmodell	Studienzentrum	0,60 [0,38, 0,95]	0,030
Haupteffektmodell	Behandlung	20,80 [10,51, 41,1]	<0,001

KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angabe; p-Wert: Für den Test der Hypothese H₀: Odds Ratio= 1, berechnet mit einem Wald Chi²-Test aus dem multivariaten logistischen Regressionsmodell

Quelle: Tabelle 3.12, Seite 55, LEO Pharma 2010b

Tabelle 4-D: Logistische Regression für Vollständige Abheilungsrate für Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-014

Modell	Faktor	Odds Ratio	
		Schätzer [95 % KI]	p-Wert
Interaktionsmodell	Lokalisation: Hand vs nicht-Hand		n.a.
Interaktionsmodell	Studienzentrum		n.a.
Interaktionsmodell	Behandlung		n.a.
Interaktionsmodell	Behandlung*Lokalisation		n.a.
Interaktionsmodell	Behandlung*Studienzentrum		n.a.
Haupteffektmodell	Lokalisation: Hand vs nicht-Hand	2,78 [0,85; 9,0]	0,092
Haupteffektmodell	Studienzentrum	k.A.	0,391
Haupteffektmodell	Behandlung	8,74 [3,41; 22,4]	<0,001
KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht angegeben, da das Modell quasi vollständige Separation aufwies; p-Wert: Für den Test der Hypothese H_0 : Odds Ratio= 1, berechnet mit einem Wald χ^2 -Test aus dem multivariaten logistischen Regressionsmodell Quelle: Tabelle 9.12, Seite 160, LEO Pharma 2010b			

Tabelle 4-E: Logistische Regression für Vollständige Abheilungsrate für Stamm und Extremitäten: Studie PEP005-028

Modell	Faktor	Odds Ratio	
		Schätzer [95 % KI]	p-Wert
Interaktionsmodell	Lokalisation: Hand vs. nicht-Hand		n.a.
Interaktionsmodell	Studienzentrum		n.a.
Interaktionsmodell	Behandlung		n.a.
Interaktionsmodell	Behandlung*Lokalisation		n.a.
Interaktionsmodell	Behandlung*Studienzentrum		n.a.
Haupteffektmodell	Lokalisation: Hand vs. nicht-Hand	3,68 [1,24; 10,9]	0,019
Haupteffektmodell	Studienzentrum	k.A.	0,185
Haupteffektmodell	Behandlung	17,96 [6,41; 50,2]	<0,001
KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angabe; n.a.: nicht angegeben, da das Modell quasi vollständige Separation aufwies; p-Wert: Für den Test der Hypothese H_0 : Odds Ratio= 1, berechnet mit einem Wald χ^2 -Test aus dem multivariaten logistischen Regressionsmodell Quelle: Tabelle 9.13, Seite 162, LEO Pharma 2010b			

Tabelle 4-F: Logistische Regression für Vollständige Abheilungsrate für Stamm und Extremitäten: Studien PEP005-014 und PEP005-028

Modell	Faktor	Odds Ratio	
		Schätzer [95 % KI]	p-Wert
Interaktionsmodell	Lokalisation: Hand vs. nicht-Hand	k.A.	0,968
Interaktionsmodell	Studienzentrum	k.A.	0,227
Interaktionsmodell	Behandlung	k.A.	0,963
Interaktionsmodell	Behandlung*Lokalisation	k.A.	0,973
Interaktionsmodell	Behandlung*Studienzentrum	k.A.	0,356
Haupteffektmodell	Lokalisation: Hand vs. nicht-Hand	3,55 [1,69; 7,43]	<0,001
Haupteffektmodell	Studienzentrum	0,53 [0,32; 0,90]	0,018
Haupteffektmodell	Behandlung	11,28 [5,74; 22,1]	<0,001

KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angabe; p-Wert: Für den Test der Hypothese H_0 : Odds Ratio= 1, berechnet mit einem Wald χ^2 -Test aus dem multivariaten logistischen Regressionsmodell

Quelle: Tabelle 9.14, Seite 164, LEO Pharma 2010b

Basierend auf den gepoolten Wirksamkeitsstudien wurde der Effekt der folgenden Subgruppen untersucht (Tabelle 4-G).

Tabelle 4-G: Faktoren, die in multivariate Analysen einbezogen wurden

Einflussfaktor	Beschreibung
Geographische Region	Geographische Region des Studienzentrums (Australien/Neuseeland vs. USA)
Altersgruppe	< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre
Geschlecht	Männlich vs. Weiblich
Herkunft	Weiß versus Nicht-Weiß
Ethnische Abstammung	Lateinamerikanisch vs. Nicht-Lateinamerikanisch
Fitzpatrick Hauttyp	I, II vs. III, IV, V, und VI
Behandlungslokalisierung	Gesicht vs. Kopfhaut
Anzahl Läsionen bei Baseline	\leq 6 vs. >6 Läsionen
Hautkrebs in der Vorgeschichte	Einschließlich SCC, BCC und maligne Melanome (ja vs. nein)
Vorherige Behandlung mit Kryotherapie	(ja vs. nein)
Vorherige Behandlung mit Imiquimod	(ja vs. nein)
Vorherige Behandlung mit 5-Fluorouracil	(ja vs. nein)

Die univariate logistische Regression wurde für jeden der oben genannten Faktoren durchgeführt. In die multivariate logistische Regression wurden die Faktoren eingeschlossen, die sich in den univariaten Analysen als signifikant erwiesen hatten (Wald Chi-Quadrat Test p -Wert $< 0,05$). Die multiple logistische Regressionsanalyse wurde für vier verschiedene Effekt-Selektionsmethoden durchgeführt:

1. Das vollständige Modell ohne Variablenselektion mit allen signifikanten univariaten Faktoren ohne Interaktionsterme
2. Forward-Selektion: Die Variablen werden schrittweise in das Modell eingeschlossen. Die Reihenfolge wird nach der Größe der Teststatistik bestimmt. Dieses Verfahren wird wiederholt, bis keiner der verbleibenden Faktoren das Einschluss-Kriterium $p < 0,05$ mehr erfüllt
3. Backward-Selektion: Zunächst werden alle Faktoren in das Modell eingeschlossen. Dann werden schrittweise nicht signifikante Faktoren ($p > 0,05$) aus dem Modell ausgeschlossen, bis alle Einflussfaktoren signifikant ($p < 0,05$) sind
4. Stepwise-Selektion: Dieses Verfahren entspricht der Forward-Selektion mit der Ausnahme, dass Einflussfaktoren aus dem Modell ausgeschlossen werden, wenn sie die Signifikanz verlieren. Es werden also Forward- und Backward-Selektion miteinander verknüpft

Die p -Werte basieren auf dem Wald Chi-Quadrat Test. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse sind die Schätzer für das 95 % Konfidenzintervall und den p -Wert für die anderen in das Modell eingeschlossenen Faktoren adjustiert-gruppirt nach den verschiedenen Selektionsmethoden.

Studien zu Gesicht und Kopfhaut: PEP005-015, PEP005-016 & PEP005-025

Die analysierte Population ist die Behandlungsgruppe, die Ingenolmebutat Gel (0,015 %) an drei aufeinander folgenden Tagen erhalten hat (PEP005-016, PEP005-025 und PEP005-015 ($n=135+142+32$)). In den gepoolten Analysen waren fünf Faktoren (Geschlecht, Behandlungslokalisation, Anzahl der Läsionen bei Baseline, Vorgeschichte Hautkrebs und Vortherapie mit 5-Fluorouracil) in den univariaten Analysen signifikant und wurden in die multivariate Analyse aufgenommen. Eine multivariate logistische Regressionsanalyse identifizierte drei signifikante Einflussfaktoren (anatomische Lokalisation, Vorgeschichte Hautkrebs und Vortherapie mit 5-Fluorouracil) (siehe Tabelle 4-H). Das Geschlecht hat im multivariaten Modell keinen signifikanten Einfluss, da es stark mit der anatomischen Lokalisation korreliert. In den Modellen mit Variablenselektion wurden ebenfalls die drei Faktoren anatomische Lokalisation, Vorgeschichte Hautkrebs und Vortherapie mit 5-Fluorouracil als signifikante Einflussfaktoren identifiziert. Alle Verfahren der Variablenselektion führten zu identischen Ergebnissen (siehe Tabelle 4-H).

Tabelle 4-H: Logistische Regression für vollständige Abheilungsrate: Studien PEP005-015, PEP005-016, PEP005-025

Variable Selection Method	Faktor	Odds Ratio	
		Schätzer [95 %-KI]	p-Wert
keine Variablenselektion	Geschlecht	0,60 [0,31; 1,17]	0,132
keine Variablenselektion	Behandlungslokalisation	2,72 [1,42; 5,21]	0,002
keine Variablenselektion	Anzahl Läsionen bei Baseline	1,48 [0,89; 2,47]	0,130
keine Variablenselektion	Vorgeschichte Hautkrebs	1,94 [1,19; 3,15]	0,008
keine Variablenselektion	Vortherapie 5 - Fluorouracil	2,27 [1,18; 4,35]	0,013
Forward-Selektion	Behandlungslokalisation	3,59 [1,78; 7,23]	<0,001
Forward-Selektion	Vorgeschichte Hautkrebs	2,39 [1,43; 4,00]	<0,001
Forward-Selektion	Vortherapie 5 - Fluorouracil	2,13 [1,09; 4,18]	0,028
Backward-Selektion	Behandlungslokalisation	3,59 [1,78; 7,23]	<0,001
Backward-Selektion	Vorgeschichte Hautkrebs	2,39 [1,43; 4,00]	<0,001
Backward-Selektion	Vortherapie 5 - Fluorouracil	2,13 [1,09; 4,18]	0,028
Stepwise-Selektion	Behandlungslokalisation	3,59 [1,78; 7,23]	<0,001
Stepwise-Selektion	Vorgeschichte Hautkrebs	2,39 [1,43; 4,00]	<0,001
Stepwise-Selektion	Vortherapie 5 - Fluorouracil	2,13 [1,09; 4,18]	0,028
KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angabe; p-Wert: Für den Test der Hypothese H0: Odds Ratio= 1, berechnet mit einem Wald Chi ² -Test aus dem multivariaten logistischen Regressionsmodell			
Quelle: Tabelle 4.2.1, Seite 62, LEO Pharma 2010b			

Für die Phase II-Studie PEP005-015 wurde keine entsprechende Analyse durchgeführt.

Studien zu Stamm und Extremitäten: PEP005-014 & PEP005-028

Die analysierte Population ist die Behandlungsgruppe, die PEP005 (0,05 %) an zwei aufeinander folgenden Tagen erhalten hat (PEP005-014 und PEP005-028 (n=126+100)).

Es wurden dieselben Methoden bei den multivariaten Analysen angewendet wie sie im Abschnitt zu den Studien an Gesicht und Kopfhaut beschrieben sind. Die in den univariaten Analysen untersuchten Faktoren und Gruppierungen waren identisch. Die

multivariate logistische Analyse beinhaltete vier Faktoren (Alter, Behandlungslokalisation, Anzahl der AK Läsionen bei Baseline und Hautkrebs in der Vorgeschichte), die sich in der univariaten Analyse als signifikant herausgestellt hatten (Tabelle 4-I). Die Ergebnisse wurden ebenfalls für die vier Selektionsmethoden, die oben aufgeführt sind, dargestellt. Es ergaben sich identische Ergebnisse für die Regressionen mit Variablenselektion (Tabelle 4-I).

Tabelle 4-I: Logistische Regression für vollständige Abheilungsrate (PEP005-014 und PEP005-028)

Variable Selektionsmethode	Faktor	Odds Ratio	
		Schätzer [95 %-KI]	p-Wert
keine Variablenselektion	Altersgruppe (<65 vs. >=65)	1,59 [0,89; 2,85]	0,115
keine Variablenselektion	Behandlungslokalisation (Hand vs. nicht-Hand)	2,48 [1,15; 5,33]	0,020
keine Variablenselektion	Anzahl Läsionen bei Baseline	1,99 [0,91; 4,36]	0,086
keine Variablenselektion	Vorgeschichte Hautkrebs	1,35 [0,75; 2,41]	0,314
Forward-Selektion	Altersgruppe (<65 vs. >=65)	1,68 [0,95; 2,97]	0,076
Forward-Selektion	Behandlungslokalisation (Hand vs. nicht-Hand)	2,51 [1,17; 5,40]	0,018
Forward-Selektion	Anzahl Läsionen bei Baseline	2,10 [0,96; 4,57]	0,062
Backward-Selektion	Altersgruppe (<65 vs. >=65)	1,68 [0,95; 2,97]	0,076
Backward-Selektion	Behandlungslokalisation (Hand vs. nicht-Hand)	2,51 [1,17; 5,40]	0,018
Backward-Selektion	Anzahl Läsionen bei Baseline	2,10 [0,96; 4,57]	0,062
Stepwise-Selektion	Altersgruppe (<65 vs. >=65)	1,68 [0,95; 2,97]	0,076
Stepwise-Selektion	Behandlungslokalisation (Hand vs. nicht-Hand)	2,51 [1,17; 5,40]	0,018
Stepwise-Selektion	Anzahl Läsionen bei Baseline	2,10 [0,96; 4,57]	0,062
KI: Konfidenzintervall p-Wert: Für den Test der Hypothese H_0 : Odds Ratio= 1, berechnet mit einem Wald χ^2 -Test aus dem multivariaten logistischen Regressionsmodell			
Quelle: Tabelle 10.2.1, Seite 176, LEO Pharma 2010b			

Prüfvermerk 2: Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1.1 ff. „Endpunkt xxx-indirekte Vergleiche aus RCT“

Thema: Darstellung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Prüfvermerk G-BA: Für die Endpunkte Abheilungsdauer (Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2) und Anwendungsdauer (Abschnitt 4.3.2.1.3.1.3) wurden keine Angaben zu folgendem Passus in der Vorlage zu Modul 4 vorgenommen:

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.*

Überprüfen Sie Ihre Angaben auf Vollständigkeit und ergänzen Sie diese ggf. bzw. begründen Sie, weshalb keine Darstellung der Ergebnisse erfolgte.

Antwort: Im Folgenden wird für beide Endpunkte Abheilungsdauer (Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2) und Anwendungsdauer (Abschnitt 4.3.2.1.3.1.3) separat der in Modul 4 A fehlende Passus eingefügt, beantwortet und aufgearbeitet. Insgesamt kann festgestellt werden, dass bei diesen Endpunkten die Darstellung und Berechnung zu Homogenität und Konsistenz nur begrenzt möglich ist, da sich die klassischen Maße bei dem jeweils verwendeten deskriptiven Vergleich nicht anwenden lassen. Dies wird für die beiden Endpunkte Anwendungsdauer und Abheilungsdauer im Folgenden jeweils getrennt erläutert.

A - Zum Endpunkt Abheilungsdauer – Vergleiche aus RCT (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.2.1 des Haupt-Dokumentes)

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.*

Für den Endpunkt Abheilungsdauer wie in Modul 4 A (Stand: 11.01.2013) beschrieben wird, ein deskriptiver Vergleich zwischen Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel durchgeführt (siehe für Gesicht und Kopfhaut Tabelle 4-90 (Appendix dieser Nachreichung) und für Stamm und Extremitäten Tabelle 4-91 (Appendix dieser Nachreichung). Dieses Vorgehen wird gewählt, da dieser Endpunkt nicht als solcher in den klinischen Studien (weder bei Ingenolmebutat Gel noch bei Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)) erhoben wurde. Dieser Endpunkt wird indirekt aus der Abheilungsrate (vollständige Abheilung) berechnet. Dazu werden die in den klinischen Studien zu Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhobenen Abheilungsraten für einen gleichen Zeitpunkt (Tag 57) umgerechnet. Aus dem Verhältnis der beiden Abheilungsraten wird dann ein Unterschied der Abheilungsdauer ab Therapiebeginn interpretiert.

Das genaue Vorgehen wurde in Abschnitt 4.3.2.1.3.2.1, Seiten 239-240 in Modul 4 A (Stand: 11.01.2013) beschrieben. Damit lassen sich die klassischen Maße für die Homogenität der Ergebnisse hier nicht anwenden und konnten deshalb nicht berichtet werden. Eine formale Prüfung der Konsistenz ist in diesem Fall ebenfalls nicht möglich.

A – 1 – a Ergebnisse zum Vergleich des Endpunkts Abheilungsdauer für Gesicht und Kopfhaut

Da der Endpunkt der Abheilungsdauer aus dem Verhältnis der Abheilungsraten an Tag 57 für Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) berechnet wird, wird im Folgenden die Heterogenität und Konsistenz anhand der Abheilungsrate an Tag 57 bewertet.

Die Prüfung der Konsistenz ergab, dass für Ingenolmebutat Gel die Abheilungsrate an Tag 57 vergleichbare Werte zwischen 0,37 und 0,50 aufweist und für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) die im Modell (Seiten 239-24, Tabelle 4-90, Modul 4 A, Stand: 11.01.2013) vorhergesagten Abheilungsraten an Tag 57 mit Werten von 0,23 und 0,25 für die Studien CT1101-03 und CT1101-07 fast identisch sind (Tabelle 4-J).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die (abgeleitete) Abheilungsrate an Tag 57 für die zusammengefassten Studien mit Ingenolmebutat Gel 0,43 beträgt und für die zusammengefassten Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 0,24. Daraus errechnet sich ein Verhältnis von 1,79 für die Abheilungsrate an Tag 57 aus dem sich ableiten lässt, dass für diesen Zeitraum die Abheilung für Ingenolmebutat Gel 1,79-fach schneller ist. Damit verkürzt sich die Abheilungsdauer ab Therapiebeginn um das 1,79-fache.

Ein klassischer indirekter Vergleich ist für diesen Endpunkt aufgrund der unterschiedlichen Zeitpunkte seiner Erfassung wie beschrieben nicht durchführbar. Um

den gegebenen Standard des Methodenpapiers zu erfüllen und einen indirekten Vergleich durchführen zu können, wurden als Ergänzung für die Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) jeweils für beide Studienarme mit Hilfe des beschriebenen Modells sowohl die Abheilungsrate an Tag 57 als auch die entsprechende Anzahl an Patienten mit vollständiger Abheilung an Tag 57 abgeleitet (siehe Tabelle 4-88 Modul 4 A, Stand: 11.01.2013). Mit diesen Werten wurden ergänzende Meta-Analysen und der indirekte Vergleich mit Ingenolmebutat Gel durchgeführt, die im Folgenden beschrieben werden.

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

Studie	Patienten mit vollständiger Abheilung am Tag des Follow Up* (n)	Abheilungsrate für Tag des Follow Up*	Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 1	Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 57	Abgeleitete Zahl von Patienten mit vollständiger Abheilung an Tag 57
<i>Studien an Gesicht und Kopfhaut:</i>					
PEP005-015					
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 32)	16	0,50	0,01	0,50	16
Vehikel Gel (N = 33)	3	0,09	0,002	0,09	3
PEP005-016					
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 135)	50	0,37	0,01	0,37	50
Vehikel Gel (N = 134)	3	0,02	0,0004	0,02	3
PEP005-025					
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 142)	67	0,47	0,01	0,47	67
Vehikel Gel (N = 136)	7	0,05	0,001	0,05	7
Gesamt: PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025					
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 309)	133	0,43	0,01	0,43	133
Vehikel Gel (N = 303)	13	0,04	0,001	0,04	13

Studie	Patienten mit vollständiger Abheilung am Tag des Follow Up* (n)	Abheilungsrate für Tag des Follow Up*	Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 1	Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 57	Abgeleitete Zahl von Patienten mit vollständiger Abheilung an Tag 57
<i>Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kopf und Nacken):</i>					
CT1101-03					
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 42)	22	0,52	0,004	0,25	10
Hyaluronsäure Gel (N = 43)	11	0,26	0,002	0,12	5
CT1101-07					
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 35)	17	0,49	0,004	0,23	8
Hyaluronsäure Gel (N = 38)	7	0,18	0,002	0,09	3
Gesamt: CT1101-03 und CT1101-07					
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 77)	39	0,51	0,004	0,24	18
Hyaluronsäure Gel (N = 81)	18	0,22	0,002	0,11	8
*Tag 57 für Ingenolmebutat Gel bzw. Tag 120 für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)					

A – 1 – b Ergebnisse zum indirekten Vergleich der abgeleiteten Abheilungsrate an Tag 57 für Gesicht und Kopfhaut

Für den Vergleich von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hinsichtlich der abgeleiteten Abheilungsrate an Tag 57 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-K und Tabelle 4-L) und anschließend über die jeweils verwendeten Vehikelgele (Tabelle 4-M) indirekt miteinander verglichen (Tabelle 4-N). 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-K: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel aus Studien an Gesicht und Kopfhaut – Abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57

Studie	Ingenolmebutat Gel (0,015 %)		Vehikelgel		Gewichtung (%)	Risiko Differenz [95 %-KI]	Risiko Differenz 95 %-KI
	n	N	n	N			
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; 0,55]	
Gesamt [95 %-KI]	133	309	13	303	100,0	0,38 [0,33; 0,44]	
Heterogenität: $Tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 1,38$; $df = 2$ ($P = 0,50$); $I^2 = 0$ % Test für Gesamteffekt: $Z = 12,75$ ($P < 0,00001$)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-L: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (AK auf Gesicht, Kopf oder Nacken) – Abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57

Studie	Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %)	Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	Gewichtung	Risiko Differenz	Risiko Differenz 95 %-KI
	n/N	n/N	(%)	[95 %-KI]	
CT1101-03	10/42	5/43	50,9	0,12 [-0,04; 0,28]	
CT1101-07	8/35	3/38	49,1	0,15 [-0,01; 0,31]	
Gesamt [95 %-KI]	18/77	8/81	100,0	0,14 [0,02; 0,25]	
Heterogenität: $Tau^2=0,00$; $Chi^2=0,06$, $df=1$ ($P=0,81$); $I^2=0$ % Test für Gesamteffekt: $Z=2,32$ ($P=0,81$)					
KI: Konfidenzintervall					

Tabelle 4-M: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut – Abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57

Studie	Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	Vehikelgel	Gewichtung	Risiko Differenz	Risiko Differenz 95 %-KI
	n N	n N	(%)	[95 %-KI]	
Gepoolte Werte	8 81	13 303	100,0 %	0,06 [-0,01; 0,12]	
Gesamt [95 %-KI]	8 81	13 303	100,0 %	0,06 [-0,01; 0,12]	
Heterogenität: <i>nicht zutreffend</i> Test für Gesamteffekt: $Z = 1,59$ ($P = 0,11$)					
KI: Konfidenzintervall					

Tabelle 4-N: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Gesicht und Kopfhaut

Vergleich	Risiko Differenz	Revers	Risiko Differenz 95 %-KI
	Schätzer [95 %-KI]		<p>Zu Gunsten von Diclofenac- Hyaluronsäure Gel (3 %)</p> <p>Zu Gunsten von Ingenolmebutat Gel (0,015 %)</p>
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) vs. Vehikelgel	0,38 [0,33; 0,44]	Nein	
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	0,06 [-0,01; 0,12]	Ja	
Diclofenac Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	0,14 [0,02; 0,25]	Ja	
Gesamt [95 %-KI]	0,18 [0,04; 0,32]		
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 abgeleiteten Abheilungsrate an Tag 57 signifikant überlegen ist (RD=0,38 [95 %-KI: 0,33; 0,44]) (Tabelle 4-K). Auch die Anwendung von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ist der Anwendung des Vehikels Hyaluronsäure Gel (2,5 %) signifikant überlegen (RD=0,14 [95 %-KI: 0,02; 0,25]) (Tabelle 4-L).

Der indirekte Vergleich zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) im Hinblick auf die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 an (RD = 0,18 [95 %-KI: 0,04; 0,32]).

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 durchgeführt.

A – 2 – a Ergebnisse zum Vergleich des Endpunkts Abheilungsdauer für Stamm und Extremitäten

Da der Endpunkt der Abheilungsdauer aus dem Verhältnis der Abheilungsraten an Tag 57 für Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) berechnet wird, wird im Folgenden die Heterogenität und Konsistenz anhand der Abheilungsrate an Tag 57 bewertet.

Die Prüfung der Konsistenz ergab, dass für Ingenolmebutat Gel die Abheilungsrate an Tag 57 vergleichbare Werte von 0,24 und 0,38 aufweist und für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) die im Modell (Seiten 239-24, Tabelle 4-90) vorhergesagten Abheilungsraten an Tag 57 mit Werten von 0,19 und 0,05 für die Studien CT1101-03 und CT1101-07 ebenfalls vergleichbar sind (Tabelle 4-O).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die (abgeleitete) Abheilungsrate an Tag 57 für die zusammengefassten Studien mit Ingenolmebutat Gel 0,30 beträgt und für die zusammengefassten Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) 0,12. Daraus errechnet sich ein Verhältnis von 2,43 für die Abheilungsrate an Tag 57, aus dem sich ableiten lässt, dass für diesen Zeitraum die Abheilung für Ingenolmebutat Gel 2,43-fach schneller ist. Damit verkürzt sich die Abheilungsdauer ab Therapiebeginn um das 2,43-fache.

Ein klassischer indirekter Vergleich ist für diesen Endpunkt aufgrund der unterschiedlichen Zeitpunkte seiner Erfassung wie beschrieben nicht durchführbar. Um den gegebenen Standard des Methodenpapiers zu erfüllen und einen indirekten Vergleich durchführen zu können, wurden als Ergänzung für die Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) jeweils für beide Studienarme mit Hilfe des beschriebenen Modells sowohl die Abheilungsrate an Tag 57 als auch die entsprechende Anzahl an Patienten mit vollständiger Abheilung an Tag 57 abgeleitet (siehe Tabelle 4-88 Modul 4 A, Stand: 11.01.2013). Mit diesen Werten wurden ergänzende Meta-Analysen und der indirekte Vergleich mit Ingenolmebutat Gel durchgeführt, die im Folgenden beschrieben werden.

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

Studie	Patienten mit vollständiger Abheilung am Tag des Follow Up* (n)	Abheilungsrate für Tag des Follow Up*	Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 1	Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 57	Abgeleitete Zahl von Patienten mit vollständiger Abheilung an Tag 57
<i>Studien an Stamm und Extremitäten (Arm und Hand):</i>					
PEP005-014					
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 109)	26	0,24	0,004	0,24	26
Vehikel Gel (N = 111)	4	0,04	0,001	0,04	4
PEP005-028					
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 87)	33	0,38	0,01	0,38	33
Vehikel Gel (N = 94)	3	0,03	0,001	0,03	3
Gesamt: PEP005-014, und PEP005-028					
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 196)	59	0,30	0,05	0,30	59
Vehikel Gel (N = 205)	7	0,03	0,001	0,03	7
<i>Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Arm und Hand):</i>					
CT1101-03					
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 25)	10	0,40	0,003	0,19	5
Hyaluronsäure Gel (N = 22)	4	0,18	0,002	0,09	2
CT1101-07					
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 21)	2	0,10	0,001	0,05	1
Hyaluronsäure Gel (N = 17)	2	0,12	0,001	0,06	1

Studie	Patienten mit vollständiger Abheilung am Tag des Follow Up* (n)	Abheilungsrate für Tag des Follow Up*	Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 1	Abgeleitete Abheilungsrate für Tag 57	Abgeleitete Zahl von Patienten mit vollständiger Abheilung an Tag 57
Gesamt: CT1101-03 und CT1101-07					
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (N = 46)	12	0,26	0,002	0,12	6
Hyaluronsäure Gel (N = 39)	6	0,15	0,001	0,07	3
*Tag 57 für Ingenolmebutat Gel bzw. Tag 120 für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)					

A – 2 – b Ergebnisse zum indirekten Vergleich abgeleiteten Abheilungsrate an Tag 57 für Stamm und Extremitäten

Für den Vergleich von Ingenolmebutat Gel (0,05 %) mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hinsichtlich der abgeleiteten Abheilungsrate an Tag 57 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-P und Tabelle 4-Q) und anschließend über die jeweils verwendeten Vehikelgele (Tabelle 4-R) indirekt miteinander verglichen (Tabelle 4-S). 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 an Händen und Armen behandelt wurde.

Tabelle 4-P: Meta-Analyse Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikgel aus Studien an Stamm und Extremitäten – Abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57

Studie	Hyaluron-säure Gel (2,5 %)		Vehikel-gel		Gewich-tung	Risiko Differenz	Risiko Differenz 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	44,1%	0,35 [0,24; 0,46]	
Gesamt 95 %-KI	59	196	7	205	100,0 %	0,27 [0,13, 0,41]	
Heterogenität: $Tau^2 = 0,01$; $Chi^2 = 4,24$; $df = 1$ ($P = 0,04$); $I^2 = 76$ % Test für Gesamteffekt: $Z = 3,73$ ($P = <0,0002$)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-Q: Meta-Analyse Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (Läsionen an Hand und Armen) – Abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57

Studie	Hyaluron-säure Gel (2,5 %)		Vehikel-gel		Gewich-tung	Risiko Differenz	Risiko Differenz 95 %-KI
	N	N	n	N	(%)	[95 %-KI]	
CT1101-03	5	25	2	22	36,2%	0,11 [-0,09; 0,31]	
CT1101-07	1	21	1	17	63,8%	-0,01 [-0,16; 0,13]	
Gesamt [95 %-KI]	6	46	3	39	100,0 %	0,03 [-0,09; 0,16]	
Heterogenität: $Tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 1,10$; $df = 1$ ($P = 0,29$); $I^2 = 9$ % Test für Gesamteffekt: $Z = 0,51$ ($P = 0,61$)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-R: Meta-Analyse gepoolte Werte Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel – Abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten

Studie	Hyaluronsäure Gel (2,5 %)		Vehikelgel		Gewichtung	Risiko Differenz	Risiko Differenz 95 %-KI
	n	N	n	N	(%)	95 %-KI	
Gepoolte Werte	6	46	7	205	100,0 %	0,10 [-0,00; 0,20]	
Gesamt [95 %-KI]	6	46	7	205	100,0 %	0,10 [-0,00; 0,20]	
Heterogenität: nicht zutreffend							
Test für Gesamteffekt: Z = 1,88 (P = 0,06)							
KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-S: Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten

Vergleich	Risiko Differenz	Revers	Risiko Differenz 95 %KI
	Schätzer [95 %KI]		
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Vehikelgel	0,27 [0,13, 0,41]	Nein	
Hyaluronsäure Gel (2,5 %) vs. Vehikelgel	0,10 [-0,00; 0,20]	Ja	
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	0,03 [-0,09; 0,16]	Ja	
Gesamt [95 %-KI]	0,14 [-0,07; 0,35]		
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 abgeleiteten Abheilungsrate an Tag 57 signifikant überlegen ist (RD = 0,27 [95 %-KI: 0,13, 0,41]) (Tabelle 4-P). Bei der Anwendung von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) hingegen erreichen an Tag 57 nicht signifikant mehr Patienten eine vollständige Abheilung ihrer Läsionen an den Händen und Armen (RD = 0,03; [95 %-KI: -0,09;

0,16]) als bei der Behandlung mit dem Vehikel Hyaluronsäure Gel (2,5 %) (Tabelle 4-Q).

Der indirekte Vergleich deutet eine Überlegenheit von Ingenolmebutat Gel (0,05 %) im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) im Hinblick auf die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 an, die allerdings nicht statistisch signifikant ist (RD = 0,14 [95 %-KI: -0,07; 0,35] (Tabelle 4-S).

Da die in der Meta-Analyse zusammengefassten Studien von Ingenolmebutat Gel (0,05 %) ($I^2=76\%$) und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ($I^2=9\%$) nicht vollständig homogen sind, werden an dieser Stelle Sensitivitätsanalysen durchgeführt (zur Begründung dieses Vorgehens siehe Hauptdokument S. 63 Abschnitt 4.2.5.6).

Die einzelnen Vergleiche der Sensitivitätsanalyse zeigen jeweils ein gleichgerichtetes Ergebnis zugunsten von Ingenolmebutat Gel an, das allerdings nur für den Vergleich PEP005-028 vs. CT1101-07 Signifikanz erreicht.

Tabelle 4-T: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-014 vs. Studie CT1101-03)

Vergleich	Intervention	Kontrolle	Gewichtung	Risiko Differenz	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	2/22	4/111	100,0	0,05 [-0,07; 0,18]	Ja
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	5/25	2/22	100,0	0,11 [-0,09; 0,31]	Ja
Gesamt [95 %-KI]				0,04 [-0,21; 0,29]	

Tabelle 4-U: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-014 vs. Studie CT1101-07)

Vergleich	Intervention	Kontrolle	Gewichtung	Risiko Differenz	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	1/17	4/111	100,0	0,02 [-0,09; 0,14]	Ja
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	1/21	1/17	100,0	-0,01 [-0,16; 0,13]	Ja
Gesamt [95 %-KI]				0,19 [-0,01; 0,39]	

Tabelle 4-V: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-028 vs. Studie CT1101-03)

Vergleich	Intervention	Kontrolle	Gewichtung	Risiko Differenz	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	2/22	3/94	100,0	0,06 [-0,07; 0,18]	Ja
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	5/25	2/22	100,0	0,11 [-0,09; 0,31]	Ja
Gesamt [95 %-KI]				0,18 [-0,08; 0,44]	

Tabelle 4-W: Sensitivitätsanalyse - Indirekter Vergleich Ingenolmebutat Gel (0,05 %) vs. Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) für die abgeleitete Abheilungsrate an Tag 57 bei AK Läsionen an Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-028 vs. Studie CT1101-07)

Vergleich	Intervention	Kontrolle	Gewichtung	Risiko Differenz	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	1/17	3/94	100,0	0,03 [-0,09; 0,14]	Ja
Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) vs. Hyaluronsäure Gel (2,5 %)	1/21	1/17	100,0	-0,01 [-0,16; 0,13]	Ja
Gesamt [95 %-KI]				0,33 [0,12; 0,55]	

B - Zum Endpunkt Anwendungsdauer – Vergleiche aus RCT (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.3 des Haupt-Dokumentes)

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.*

Für den Endpunkt Anwendungsdauer wird für beide Lokalisationen (Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten) ein deskriptiver Vergleich zwischen Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) durchgeführt. Grund dafür ist, dass die Anwendungsdauer in den klinischen Studien nicht als Endpunkt betrachtet wurde, sondern im jeweiligen Studienprotokoll vorgegeben war. Die Angaben zu den Anwendungsdauern in den verschiedenen klinischen Studien mit Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) sind in Tabelle 4-95, Modul 4 A (Stand: 11.01.2013) (siehe Appendix dieser

Nachreichung) angegeben. Da lediglich ein deskriptiver Vergleich erfolgt, lassen sich die Ergebnisse nicht sinnvoll in der üblichen Darstellung von Meta-Analysen angeben. Auch die klassischen Maße der Homogenität und Konsistenz lassen sich für diese Form des Vergleichs nicht anwenden. Die Ergebnisse des Vergleiches sowie die Prüfung von Homogenität und Konsistenz werden getrennt für die beiden Lokalisationen Gesicht und Kopfhaut sowie Stamm und Extremitäten dargestellt.

B - 1 Ergebnisse zum Vergleich des Endpunkts Anwendungsdauer für Gesicht und Kopfhaut

Die Anwendungsdauer der zusammengefassten Studien mit Ingenolmebutat Gel (0,015 %) beträgt 3 Tage (siehe Tabelle 4-X). Da in allen drei Einzelstudien eine Anwendungsdauer von drei Tagen vorlag, kann hier von einem konsistenten und homogenen Ergebnis gesprochen werden, auch wenn sich die klassischen Maße nicht anwenden lassen.

Für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurde als Grundlage für den Vergleich die Anwendungsdauer der Fachinformation (Almirall Hermal 2012) entnommen, damit entfällt in diesem Fall die zusammenfassende Betrachtung klinischer Studien (zur näheren Begründung siehe Seite 248 Modul 4 A, Stand: 11.01.2013). Da diese Angabe mit 60-90 Tagen vorgegeben ist, ist sie als homogen und konsistent zu betrachten.

Der sich daraus ableitende Vergleich von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ergibt insgesamt eine 20- bis 30-fach längere Anwendungsdauer von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %).

Tabelle 4-X: Anwendungsdauer für Studien für Ingenolmebutat Gel (0,015 %) zur Anwendung an Gesicht und Kopfhaut

Studie	Anwendungsdauer in Tagen
<i>Studien an Gesicht und Kopfhaut:</i>	
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
Gesamt: PEP005-015, PEP005-016 und PEP005-025	
Ingenolmebutat Gel (0,015 %) (N = 309)	3

B – 2 Ergebnisse zum Vergleich des Endpunkts Anwendungsdauer für Stamm und Extremitäten

Die Anwendungsdauer der zusammengefassten Studien mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) für Stamm und Extremitäten beträgt zwei Tage (siehe Tabelle 4-Y). Da in beiden Einzelstudien eine Anwendungsdauer von zwei Tagen vorlag, kann hier von einem konsistenten und homogenen Ergebnis gesprochen werden, auch wenn sich die klassischen Maße nicht anwenden lassen.

Für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) wurde als Grundlage für den Vergleich die Anwendungsdauer der Fachinformation (Almirall Hermal 2012) entnommen, damit entfällt in diesem Fall die zusammenfassende Betrachtung klinischer Studien (zur näheren Begründung siehe Seite 248 Modul 4 A, Stand: 11.01.2013). Da diese Angabe mit 60-90 Tagen vorgegeben ist, ist sie als homogen und konsistent zu betrachten.

Der sich daraus ableitende Vergleich von Ingenolmebutat Gel (0,05 %) und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) ergibt insgesamt eine 30- bis 45-fach längere Anwendungsdauer von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %).

Tabelle 4-Y: Anwendungsdauer für Studien für Ingenolmebutat Gel (0,05 %) zur Anwendung an Stamm und Extremitäten

Studie	Anwendungsdauer in Tagen
<i>Studien an Stamm und Extremitäten:</i>	
PEP005-014	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 109)	2
PEP005-028	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 87)	2
Gesamt: PEP005-014 und PEP005-028	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 196)	2

Prüfvermerk 3: Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1.1 ff. „Endpunkt xxx-indirekte Vergleiche aus RCT“

Thema: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Prüfvermerk G-BA: Für den Endpunkt partielle Abheilungsrate (Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4) wurde in Tab 4-96 (Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden) nicht die Studie PEP005-015 abgebildet. In den folgenden Tabellen des Abschnitts ist sie jedoch enthalten. Überprüfen Sie diesbezüglich Richtigkeit der Angaben in den Tabellen.

Antwort: Die Studie PEP005-015 wurde in Tabelle 4-96 ergänzt. (Modul 4 A, Stand: 11.01.2013, S. 249)

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 %)
<i>Studien an Gesicht und Kopfhaut:</i>					
	PEP005-015	•	•		
	PEP005-016	•	•		
	PEP005-025	•	•		
<i>Studien an Stamm und Extremitäten:</i>					
	PEP005-014	•	•		
	PEP005-028	•	•		
<i>Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten):</i>					
	CT1101-03			•	•
	CT1101-04			•	•

Prüfvermerk 4: Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen-nicht randomisierte vergleichende Studien

Thema: Ergebnisdarstellung

Prüfvermerk G-BA: Unter Abschnitt 4.3.2.2.3.2 „Subgruppenanalysen- nicht randomisierte vergleichende Studien“ ist die Tabelle 4-172 aufgeführt. Es ist nicht offensichtlich erkennbar, ob die vorgenommene Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse den Anforderungen gemäß Modul 4 Abschnitt 4.3.2.2.3.2 unter Berücksichtigung der Anforderungen gemäß 4.3.1.3.2 entspricht.

Gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2 sollen die Ergebnisse der Interaktionsterme sowie die Ergebnisse der Effektgrößen des Endpunktes in der jeweiligen Subgruppe dargestellt und Meta-Analysen durchgeführt werden.

Prüfen Sie die Angaben im Hinblick auf die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie von diesen Anforderungen abweichen.

Antwort: Bei den in Tabelle 4-172 in Modul 4A (siehe Appendix dieser Nachreichung) dargestellten Ergebnissen handelt es sich lediglich um eine deskriptive Darstellung des Endpunkts Rezidivrate für die verschiedenen Subgruppen. Es erfolgte kein statistisches Testen von Unterschieden zwischen verschiedenen Gruppen oder einer Interaktion mit dem Behandlungsarm. Grund dafür ist, dass in den jeweiligen Studienprotokollen der Studien PEP005-030 und PEP005-032 kein Testen von Hypothesen vorgesehen war und lediglich deskriptive statistische Verfahren angewendet werden sollten (LEO Pharma 2011c, LEO Pharma 2011e).

Eine Zusammenfassung der Studien zu Gesicht und Kopfhaut (PEP005-030) und Stamm und Extremitäten (PEP005-032) erfolgte nicht, da in den zugrundegelegten Behandlungsarmen unterschiedliche Dosierungen von Ingenolmebutat Gel verwendet wurden.

In den folgenden Absätzen werden die verwendete Methodik und die Ergebnisse der zusätzlichen Analysen genauer dargestellt und erläutert.

Ergänzende Erläuterung zur verwendeten Methodik und der Ergebnisse

Ein Testen von Hypothesen war im Protokoll der nicht randomisierten Follow-up Studien (PEP005-030 und PEP005-032) nicht vorgesehen (LEO Pharma 2011c, LEO Pharma 2011e). Es sollten ausschließlich deskriptive statistische Verfahren angewendet werden, deren Ergebnisse in den Studienberichten und in Tabelle 4-172 in Modul 4A (siehe Appendix dieser Nachreichung) für den Endpunkt Rezidivrate dargestellt sind. Die Größe der Vehikelgruppen ist so klein, dass sie aus diesem Grund außer Acht gelassen werden können. Die in Tabelle 4-172 dargestellten Schätzer sind die Kaplan-Meier Punktschätzer des prozentualen Anteils der Patienten, die ein Wiederauftreten vor der 12-Monats-Visite hatten. Diese Schätzer wurden nicht mit einer multivariaten Analyse berechnet, jedoch wurden für die einzelnen Subgruppen-

Merkmale jeweils univariate Analysen herangezogen. Es wurden keine Interaktionsterme berücksichtigt. In den Studienberichten sind keine 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Lediglich für die verschiedenen Behandlungslokalisationen finden sich in den Studienberichten Angaben zum 95 %-Konfidenzintervall (siehe Tabelle 4-Z und Tabelle 4-AA). Es wurde ausschließlich die Behandlungslokalisation einem formalen Test auf Unterschiedlichkeit unterzogen. Ein formaler Test auf Unterschiedlichkeit für die Subgruppen Altersgruppen, Geschlecht, Fitzpatrick Hauttyp und Anzahl Läsionen bei Baseline wurde nicht vorgenommen.

Für die Lokalisation Gesicht und Kopfhaut (Studie PEP005-030) wird bei diesem formalen Test auf Unterschiedlichkeit ersichtlich, dass die 12-Monats Rezidivrate der mit Ingenolmebutat Gel behandelten Patienten für die Behandlungslokalisation Gesicht 52,8 % [95 %-KI: 42.6-63.0%] und für Kopfhaut 62,5 % [95 %-KI: 33,8-91,2%] beträgt. Da die Konfidenzintervalle den jeweils anderen Schätzer beinhalten, kann nicht davon ausgegangen werden, dass ein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate zwischen den beiden Behandlungslokalisationen besteht.

Tabelle 4-Z: Rezidivrate: Gesamt und für Behandlungslokalisation Studie PEP005-030

	Ingenolmebutat Gel		Vehikelgruppe	
	N	Kaplan-Meier Schätzer [95 %-KI]	N	Kaplan-Meier Schätzer [95 %-KI]
Gesamt				
3-Monats Follow-up	107	16,8 [9,7; 23,9]	9	44,4 [12,0; 76,9]
6-Monats Follow-up	86	33,3 [24,2; 42,3]	4	58,3 [24,4; 92,2]
9-Monats Follow-up	68	46,0 [36,4; 55,6]	3	72,2 [40,5; 103,9]
12-Monats Follow-up	55	53,9 [44,3; 63,5]	2	72,2 [40,5; 103,9]
Gesicht				
3-Monats Follow-up	95	15,8 [8,5; 23,1]	8	50,0 [15,4; 84,6]
6-Monats Follow-up	78	32,0 [22,5; 41,4]	3	50,0 [15,4; 84,6]
9-Monats Follow-up	62	45,1 [35,0; 55,3]	3	66,7 [31,4; 102,0]
12-Monats Follow-up	50	52,8 [42,6; 63,0]	2	66,7 [31,4; 102,0]
Kopfhaut				
3-Monats Follow-up	12	25,0 [0,5; 49,5]	1	0
6-Monats Follow-up	8	43,8 [14,7; 72,8]	1	100,0 [100,0; 100,0]
9-Monats Follow-up	6	53,1 [23,7; 82,6]	0	100,0 [100,0; 100,0]
12-Monats Follow-up	5	62,5 [33,8; 91,2]	0	100,0 [100,0; 100,0]
N: Zahl der Patienten, bei denen zum jeweiligen Nachbeobachtungstermin das Risiko eines Wiederauftretens der aktinischen Keratosen bestand Rezidivrate: entspricht dem Kaplan-Meier Schätzer dafür, dass die Aktinischen Keratosen bis zum jeweiligen Zeitpunkt wiederaufgetreten sind. Sie sind als Prozentsätze ausgedrückt KI: Konfidenzintervall Quelle: Studienbericht der Studie PEP005-030, Tabelle 9 S.40 (LEO Pharma 2011c)				

Für die Lokalisation Stamm und Extremitäten (Studie PEP005-032) zeigt sich ein ähnliches Bild:

Der formale Test auf Unterschiedlichkeit für die verschiedenen Behandlungslokalisationen ergibt, dass die 12-Monats Rezidivrate für Stamm und Extremitäten der mit Ingenolmebutat Gel behandelten Patienten für die Lokalisation Arm 47,8 % [95 %-KI: 27,4; 68,2 %], für die Lokalisation Handrücken 83,3 % [95 %-KI: 53,5; 100,0%], für die Lokalisation Brust 0 % und für die Lokalisation Bein, Rücken und Schulter 50,0 % [95 %-KI: 10,0; 90,0 %] beträgt. Dabei fällt auf, dass mit Ausnahme der Lokalisation Brust alle Konfidenzintervalle die jeweils anderen Punktschätzer enthalten, und damit davon ausgegangen werden kann, dass sich diese Subgruppen nicht unterscheiden. Da die Gruppe der Patienten mit der Lokalisation Brust nur diese n=3 Patienten umfasste, die alle im Beobachtungszeitraum kein Ereignis hatten (also zensiert sind) kann auch hieraus keine Schlussfolgerung hinsichtlich eines Unterschiedes zwischen den Subgruppen gezogen werden. Für die

Vehikelgruppe sind die Konfidenzintervalle aufgrund der geringen Fallzahlen nicht zu interpretieren.

Tabelle 4-AA: Rezidivrate: Gesamt und für Behandlungslokalisierung Studie PEP005-032

	Ingenolmebutat Gel		Vehikelgruppe	
	N	Kaplan-Meier Schätzer [95 %-KI]	N	Kaplan-Meier Schätzer [95 %-KI]
Gesamt				
3-Monats Follow-up	38	13,2 [2,4; 23,9]	5	40,0 [0,0; 82,9]
6-Monats Follow-up	33	31,6 [16,8; 46,4]	3	60,0 [17,1; 100,0]
9-Monats Follow-up	26	42,1 [26,4; 57,8]	2	60,0 [17,1; 100,0]
12-Monats Follow-up	22	50,0 [34,1; 65,9]	2	80,0 [44,9; 100,0]
Arm				
3-Monats Follow-up	23	8,7 [0,0; 20,2]	3	66,7 [13,3; 100,0]
6-Monats Follow-up	21	30,4 [11,6; 49,2]	1	66,7 [13,3; 100,0]
9-Monats Follow-up	16	39,1 [19,2; 59,1]	1	66,7 [13,3; 100,0]
12-Monats Follow-up	14	47,8 [27,4; 68,2]	1	100,0 [100,0; 100,0]
Handrücken				
3-Monats Follow-up	6	16,7 [0,0; 46,5]	-	-
6-Monats Follow-up	5	50,0 [10,0; 90,0]	-	-
9-Monats Follow-up	3	83,3 [53,5; 100,0]	-	-
12-Monats Follow-up	1	83,3 [53,5; 100,0]	-	-
Brust				
3-Monats Follow-up	3	0	1	0
6-Monats Follow-up	3	0	1	0
9-Monats Follow-up	3	0	1	100,0 [100,0; 100,0]
12-Monats Follow-up	3	0	1	100,0 [100,0; 100,0]
Bein, Rücken, Schulter				
3-Monats Follow-up	6	33,3 [0,0; 71,1]	1	0
6-Monats Follow-up	4	33,3 [0,0; 71,1]	1	0
9-Monats Follow-up	4	33,3 [0,0; 71,1]	1	0
12-Monats Follow-up	4	50,0 [10,0; 90,0]	1	0
N: Zahl der Patienten, bei denen zum jeweiligen Nachbeobachtungstermin das Risiko eines Wiederauftretens der aktinischen Keratosen bestand				
Rezidivrate: entspricht dem Kaplan-Meier Schätzer dafür, dass die Aktinischen Keratosen bis zum jeweiligen Zeitpunkt wiederaufgetreten sind. Sie sind als Prozentsätze ausgedrückt				
KI: Konfidenzintervall				
Quelle: Studienbericht der Studien PEP005-032, Tabelle 9 S.41 (LEO Pharma 2011e)				

Prüfvermerk 5: Modul 4 A, Anhang A (S. 364 ff)

Thema: -

Prüfvermerk G-BA: Prüfen Sie die Angaben zu „Zeitsegment“ und „Suchfilter“.

Nicht bei jeder Recherchestrategie wurde ein Suchfilter angegeben bzw. der Hinweis dass kein Suchfilter verwendet wurde. Nicht bei jeder Recherchestrategie wurde bei „Zeitsegment“ eine Zeitangabe in Form einer Spanne angegeben.

Antwort: In den Tabellen in Modul 4 A Anhang A, in denen Angaben zu „Zeitsegment“ und „Suchfilter“ fehlten, wurden diese ergänzt. Die ersten beiden Tabellen in Modul 4A Anhang A waren vollständig und sind deshalb nicht mehr hier aufgeführt. Im Folgenden wurden die relevanten Stellen aus dem Modul 4 A herauskopiert und mit den Informationen ergänzt.

(Modul 4 A, Stand: 11.01.2013, S. 364)

Literaturrecherche für: Solaraze RCT		
Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.10.2012	
Zeitsegment	1991 bis September 2012	
Suchfilter	<Es wurde kein Suchfilter verwendet.>	
#	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

(Modul 4 A, Stand: 11.01.2013, S. 364)

Literaturrecherche für: Solaraze RCT		
Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.10.2012	
Zeitsegment	2005 bis September 2012	
Suchfilter	<Es wurde kein Suchfilter verwendet.>	
#	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

(Modul 4 A, Stand: 11.01.2013, S. 365)

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 bis zum Update am Datum der Suche	
Suchfilter	<Es wurde kein Suchfilter verwendet.>	
#	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.rm.	0
10	6 or 7 or 9	8229
11	5 and 10	66

(Modul 4 A, Stand: 11.01.2013, S. 365)

Literaturrecherche für: Solaraze nicht-RCT		
Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.10.2012	
Zeitsegment	1988 bis Woche 41 2012	
Suchfilter	<Es wurde kein Suchfilter verwendet.>	
#	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

(Modul 4 A, Stand: 11.01.2013, S. 366)

Literaturrecherche für: Solaraze nicht-RCT		
Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.10.2012	
Zeitsegment	1991 bis September 2012	
Suchfilter	<Es wurde kein Suchfilter verwendet.>	
#	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

(Modul 4 A, Stand: 11.01.2013, S. 366)

Literaturrecherche für: Solaraze nicht-RCT		
Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.10.2012	
Zeitsegment	2005 bis September 2012	
Suchfilter	<Es wurde kein Suchfilter verwendet.>	
#	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

Prüfvermerk 6: Modul 4 A, Anhang G

Thema: -

Prüfvermerk G-BA: Prüfen Sie die Angaben zu den Studien:

CT1101-03

CT1101-04

CT1101-07

Bezüglich den Angaben zur „A Kriterien des Verzerrungspotentials auf Studienebene: 3. Verblindung von Patienten und Behandlern“ („Patient“ sowie „Behandler bzw Weiterbehandler“) liegt keine Begründung zur Einstufung vor. Eine Begründung für die Einstufung ist vorzunehmen.

Antwort: Die Informationen zur Begründung der Verblindung wurden dem FDA Medical Report entnommen (Centre for drug evaluation and research 1999a; Centre for drug evaluation and research 1999b). Da keine Originalstudienberichte vorlagen, konnten für die Begründung und Einschätzung der Verblindung nur die Angaben aus dem FDA Medical Report herangezogen werden. Der Volltext wurde bereits im Dossier (Stand: 11.01.2013) abgelegt. Im Folgenden wurden die relevanten Stellen aus dem Modul 4 A herauskopiert und mit den Informationen ergänzt.

(Modul 4 A, Stand: 11.01.2013, S. 648 ff)

Studie: CT1101-03

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere 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:

[...]

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:

Im FDA Medical Report (A) findet sich ausschließlich die Angabe „double-blind“ in der Beschreibung des Studiendesigns. Auch in der tabellarischen Zusammenfassung der Studiendesigns der Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) auf S. 8 des Dokuments findet sich die Angabe „db“ für double-blind. Per Definition bedeutet Doppelblind, dass sowohl Patient als auch Behandler in einer Studie verblindet sind. Die FDA, der die Originalstudienberichte zugänglich waren, hat in ihrem Medical Report die Verblindung der Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) nicht beanstandet, deshalb wird davon ausgegangen, dass die Methodik der Verblindung der Patienten valide war.

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:

Im FDA Medical Report (A) findet sich ausschließlich die Angabe „double-blind“ in der Beschreibung des Studiendesigns. Auch in der tabellarischen Zusammenfassung der Studiendesigns der Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) auf S. 8 des Dokuments findet sich die Angabe „db“ für double-blind. Per Definition bedeutet Doppelblind, dass sowohl Patient als auch Behandler in einer Studie verblindet sind. Die FDA, der die Originalstudienberichte zugänglich waren, hat in ihrem Medical Report die Verblindung der Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) nicht beanstandet, deshalb wird davon ausgegangen, dass die Methodik der Verblindung der Behandler valide war.

Studie: CT1101-04

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere 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:

[...]

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:

Im FDA Medical Report (A) findet sich ausschließlich die Angabe „double-blind“ in der Beschreibung des Studiendesigns. Auch in der tabellarischen Zusammenfassung der Studiendesigns der Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) auf S. 8 des Dokuments findet sich die Angabe „db“ für double-blind. Per Definition bedeutet Doppelblind, dass sowohl Patient als auch Behandler in einer Studie verblindet sind. Die FDA, der die Originalstudienberichte zugänglich waren, hat in ihrem Medical Report die Verblindung der Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) nicht beanstandet, deshalb wird davon ausgegangen, dass die Methodik der Verblindung der Patienten valide war.

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:

Im FDA Medical Report (A) findet sich ausschließlich die Angabe „double-blind“ in der Beschreibung des Studiendesigns. Auch in der tabellarischen Zusammenfassung der Studiendesigns der Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) auf S. 8 des Dokuments findet sich die Angabe „db“ für double-blind. Per Definition bedeutet Doppelblind, dass sowohl Patient als auch Behandler in einer Studie verblindet sind. Die FDA, der die Originalstudienberichte zugänglich waren, hat in ihrem Medical Report die Verblindung der Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) nicht beanstandet, deshalb wird davon ausgegangen, dass die Methodik der Verblindung der Behandler valide war.

(Modul 4 A, Stand: 11.01.2013, S. 696)

Studie: CT1101-07

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere 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:

[...]

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:

Im FDA Medical Report (A) findet sich ausschließlich die Angabe „double-blind“ in der Beschreibung des Studiendesigns. Auch in der tabellarischen Zusammenfassung der Studiendesigns der Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) auf S. 8 des Dokuments findet sich die Angabe „db“ für double-blind. Per Definition bedeutet Doppelblind, dass sowohl Patient als auch Behandler in einer Studie verblindet sind. Die FDA, der die Originalstudienberichte zugänglich waren, hat in ihrem Medical Report die Verblindung der Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) nicht beanstandet, deshalb wird davon ausgegangen, dass die Methodik der Verblindung der Patienten valide war.

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:

Im FDA Medical Report (A) findet sich ausschließlich die Angabe „double-blind“ in der Beschreibung des Studiendesigns. Auch in der tabellarischen Zusammenfassung der Studiendesigns der Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) auf S. 8 des Dokuments findet sich die Angabe „db“ für double-blind. Per Definition bedeutet Doppelblind, dass sowohl Patient als auch Behandler in einer Studie verblindet sind. Die FDA, der die Originalstudienberichte zugänglich waren, hat in ihrem Medical Report die Verblindung der Studien mit Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) nicht beanstandet, deshalb wird davon ausgegangen, dass die Methodik der Verblindung der Behandler valide war.

Prüfvermerk 7: Technische Validierung

Thema: -

Prüfvermerk G-BA: Im Dossier unter: „Modul 5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Volltexte\M4A_74_MHRA_2010.pdf eingereichtes PDF ist nicht kopier- und kommentierbar.

Reichen Sie das entsprechende Dokument als PDF in kopier- und kommentierbarer Form ein.“

Antwort: Es wurde eine kopier- und kommentierbare PDF-Version des Volltextes erstellt. Dieses Dokument ist angehängt bzw. beigefügt.

Referenzliste der Nachreichung

- 2. Almirall Hermal. Fachinformation Solaraze®. 2012 [Zugriff: 12.11.2012]. URL: http://www.almirall.de/al/produkte/solaraze/Solaraze_Gel_Fachinformation.pdf.
- 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.
- 54. LEO Pharma. PEP005-015 Studienbericht. 2009.
- 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.
- 63. LEO Pharma. PEP005-030 Studienbericht. 2011c.
- 65. LEO Pharma. PEP005-032 Studienbericht. 2011e.
- 67. LEO Pharma. Fachinformation Picato® 150 Mikrogramm/g Gel. 2012b.
- 68. LEO Pharma. Fachinformation Picato® 500 Mikrogramm/g Gel. 2012c.

Appendix der Nachreichung

Im Appendix befinden sich zum besseren Verständnis Tabellen, die bereits in dieser Form in Modul 4 A enthalten sind und auf die in der Beantwortung der Anforderungen Bezug genommen wird.

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
<i>Studien an Gesicht und Kopfhaut:</i>				
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	
≥ 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	
7 oder 8	18/54 (33,3)	0/47	< 0,001	
Studienbericht S. 59				
<i>Studien an Stamm und Extremitäten:</i>				
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	
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				
<p>KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht angegeben</p> <p>^a p-Werte wurden mit dem Fisher's Exact Test kontrolliert für Subgruppe von Interesse berechnet. Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.</p> <p>^b Wald Schätzer der Odds Ratio des Subgruppeneffekts wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells kontrolliert für den Behandlungseffekt berechnet.</p> <p>^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.</p> <p>^d p-Wert bezieht sich auf die Wald Odds Ratio</p> <p>*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.</p>				

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
<i>Studien an Gesicht und Kopfhaut:</i>			
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
<i>Studien an Stamm und Extremitäten:</i>			
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 (0,115) ^e	1,75 [1,00; 3,06]
≥ 65 Jahre	38/132 (28,8)		
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 Chi ² -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 Chi ² -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 Chi ² -Test kontrolliert für Altersgruppe, Behandlungsgebiet, Anzahl an Läsionen bei Baseline und Vorgeschichte mit Hautkrebs (ajustiert)			

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-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
<i>Studien an Gesicht und Kopfhaut:</i>				
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
<i>Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kopf und Nacken):</i>				
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 %)				

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-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
<i>Studien an Stamm und Extremitäten (Arm und Hand):</i>				
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
<i>Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Arm und Hand):</i>				
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 %)				

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-95:
Anwendungsdauer aus RCT für Vergleiche

Studie	Anwendungsdauer in Tagen
<i>Studien an Gesicht und Kopfhaut:</i>	
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
<i>Studien an Stamm und Extremitäten</i>	
PEP005-014	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 109)	2
PEP005-028	
Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (N = 87)	2
<i>Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i>	
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.	

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

Studie	Subgruppe	Ingenolmebutat Gruppe [% (n)]	Gel	Vehikelgruppe [% (n)]
<i>Studien an Gesicht und Kopfhaut:</i>				
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
Studienbericht S. 41				
<i>Studien an Stamm und Extremitäten:</i>				
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			

Studie	Subgruppe	Ingenolmebutat Gruppe [% (n)]	Gel	Vehikelgruppe [% (n)]
	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	54,5 (n = 33)		75,0 (n = 4)
	4, 5 oder 6	20,0 (n = 5)		100,0 (n = 1)
	7 oder 8			
Studienbericht S. 43				
<p>NA: keine Patienten in der Subgruppe</p> <p>Die Rezidivrate ist die Kaplan-Meier Misserfolgsrate ($\cong 100$ – Kaplan-Meier-Schätzer) am Zielstudientag der Visite ausgedrückt als Prozentsatz.</p>				