

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ingenolmebutat (Picato<sup>®</sup>)*

LEO Pharma GmbH

**Modul 4 A**

*Aktinische Keratosen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.08.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Erweitertes Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik .....	19
4.2.1 Fragestellung .....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	25
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	35
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	36
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	37
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	41
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	48
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	56
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	57
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	57
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT .....	58
4.3.1.3.1.2 Vollständige Abheilung – RCT .....	60
4.3.1.3.1.3 Partielle Abheilung – RCT .....	63

4.3.1.3.1.4	Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen – RCT.....	65
4.3.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	68
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	73
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für Vollständige Abheilung – RCT.....	75
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für Partielle Abheilung – RCT.....	78
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalyse für Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen – RCT.....	80
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	83
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	98
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	101
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	101
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	101
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	101
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	102
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	102
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	104
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	105
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	105
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	105
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	106
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	106
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	107
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	107
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	107
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	108
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	108
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	108
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	109
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	109
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	109
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	109
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	110
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	114
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	115
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	115
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	115
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	115
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	115
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	117

4.7 Referenzliste.....	117
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>121</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>126</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>129</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>130</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>150</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>161</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	42
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-10: Operationalisierung von Mortalität.....	58
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständige Abheilung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-12: Ergebnisse für Tödliche Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-13: Operationalisierung von vollständige Abheilung .....	61
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständige Abheilung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Tabelle 4-15: Ergebnisse für vollständige Abheilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-16: Operationalisierung von partielle Abheilung.....	63
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für partielle Abheilung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-18: Ergebnisse für partielle Abheilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-19: Operationalisierung von prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen .....	66
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	68
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-25: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Ingenolmebutat.....	73
Tabelle 4-26: In den Subgruppenanalysen nicht betrachtete Endpunkte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-27: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für vollständige Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-28: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für vollständige Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-29: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für partielle Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-30: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für partielle Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-31: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-33: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-35: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse (ohne LSR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-36: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für schwere UE und schwere UE (ohne LSR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-37: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für schwerwiegende UE und Schwerwiegende UE (ohne LSR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-38: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-39: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für UE, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-40: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Lokale Hautreaktion (Tag 57) und Lokale Hautreaktion (Tag 120) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87

Tabelle 4-41: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-42: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-43: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-44: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-45: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	90
Tabelle 4-46: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	91
Tabelle 4-47: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-48: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-49: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-50: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-51: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Brennen an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-52: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Erythem an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Exfoliation an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-54: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Ödem an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Pruritus an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-56: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Schorf an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-57: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Bläschen an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	102
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	102
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	103

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	103
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	104
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	106
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	106
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	107
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	108
Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	111
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	115
Tabelle 4-69: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase.....	122
Tabelle 4-70: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline .....	123
Tabelle 4-71: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	124
Tabelle 4-72: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews.....	125
Tabelle 4-73: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov .....	126
Tabelle 4-74: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR ....	126
Tabelle 4-75: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund .....	127
Tabelle 4-76: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	128
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LP0041-1120 .....	150
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LP0041-1120.....	162

**Erweitertes Tabellenverzeichnis**

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel.....	14
Tabelle 4-B: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten der Studie LP0041-1120.....	16
Tabelle 4-C: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	19
Tabelle 4-D: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel.....	23
Tabelle 4-E: Subgruppenfaktoren in der Studie LP0041-1120.....	38

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Die Sicherheitsdaten des Ingenolmebutat Gel Behandlungsarms wurden, unabhängig von der Anzahl der Behandlungen (einmalig/zweimalig), zu Woche 17 gegenüber dem Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel Behandlungsarm ausgewertet (S vs. K). .....	35
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
AK	Aktinische Keratosen
BMI	Body Mass Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
EU-CTR	Europäisches Register für klinische Studien (eng. EU clinical trials register)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	Suchportal der WHO für international klinische Studien (eng. international clinical trials registry platform)
ITT	Intention To Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVR/IWR	Interaktives web-basiertes Spracherkennungsprogramm (engl. interactive voice response /interactive web response)
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LS-MWD	Kleinste-Quadrate Mittelwert-differenz
LSR	Lokale Hautreaktionen (engl. local skin response)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (eng. Medical Dictionary for Regulatory Activities)
nicht-HK/HT	Nicht hyperkeratotisch, nicht hypertroph
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
RD	Risiko-Differenz
RR	Relatives Risiko
SCC	Plattenepithelkarzinom (engl. squamous cell carcinoma)
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g
SOC	Organklassensystem (eng. system organ class)
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (eng. serious adverse event)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UE	Unerwünschtes Ereignis (eng. adverse event)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)

#### 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.

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 der erneuten Nutzenbewertung von Ingenolmebutat Gel (Picato®) aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (gemäß § 35a Abs. 1 SGB V und 5. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 VerfO) ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und der Nachweis des patientenrelevanten Zusatznutzens in der topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.

Die Ableitung des patientenrelevanten Zusatznutzens erfolgt aufgrund der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien gegen die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Als patientenrelevant werden folgende Endpunkte betrachtet:

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

##### Verringerung von Nebenwirkungen

- Tödliche Unerwünschte Ereignisse (UEs)
- Unerwünschte Ereignisse (UE), definiert als die Gesamtrate jeglicher UE (mit und ohne lokale Hautreaktion [*local skin response*, LSR]), schwerwiegender UE (SUE) (mit und ohne LSR), schwerer UE (mit und ohne LSR), sowie die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE und die Raten an Studienabbrüchen aufgrund von UE
- Gesamtrate LSR (Tag 57 und Tag 120)
- UE nach System Organ Class (SOC) basierend auf dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)
- UE von besonderem Interesse: LSR

##### **Datenquellen**

Als Datenquellen für die Darstellung des Zusatznutzens werden randomisierte, aktiv-kontrollierte klinische Studien verwendet.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Darlegung des Nutzens bzw. patientenrelevanten Zusatznutzens der Behandlung mit Ingenolmebutat Gel und der Vergleichstherapie ist in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel

<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Details</b>
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen (nicht-HK/HT) Aktinischen Keratosen
Intervention	E2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Ingenolmebutat Gel (0,05 %) zur topischen Behandlung an Stamm und Extremitäten, einmal täglich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart</li> </ul>
Vergleichstherapie	E3	Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart von 0,5 g zweimal täglich pro 25 cm <sup>2</sup> Behandlungsfläche.
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>
Studientyp	E5	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch
<b>Ausschlusskriterien</b>		<b>Details</b>
Patientenpopulation	A1	Kinder und Jugendliche < 18 Jahre Patienten mit anderen Typen aktinischer Keratosen oder anderen Erkrankungen
Intervention	A2	Die Dosierung und Anwendungsart von Ingenolmebutat Gel entspricht nicht der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung und Anwendungsart. Anwendung eines zusätzlichen Pflegemittels, z. B. Sonnencreme, Salbe oder ähnliches
Vergleichstherapie	A3	Die Dosierung und Anwendungsart von Diclofenac–Hyaluronsäure Gel entspricht nicht der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung und Anwendungsart. Anwendung eines zusätzlichen Pflegemittels, z. B. Sonnencreme, Salbe oder ähnliches. Verwendung anderer Therapieoptionen zur Behandlung aktinischer Keratosen (u. a. 5-Fluorouracil-Creme (5 %), Kryotherapie)
Endpunkte	A4	Keine Punkt- und Streumaße verfügbar für Endpunkte gemäß E4
Studientyp	A5	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nicht randomisierte Studien (sofern nicht Follow-up Beobachtungsstudien), Fallbericht, Meta-Analyse/Review-Artikel,

		die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
Studiendauer	A6	Keine Einschränkung
Sprache	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Datenquelle	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts, Poster

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der in der Dossievorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen. Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat bewertet. Dazu wurden die folgenden Endpunkt-übergreifenden und Endpunkt-spezifischen Aspekte systematisch extrahiert:

#### ***A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene***

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

#### ***B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene***

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern. Gemäß dieser Vorgehensweise wurde das Verzerrungspotenzial für die Studie LP0041-1120 auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergab sich für alle Endpunkte ebenso ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Zur Informationssynthese und -analyse wurden die Studie LP0041-1120 hinsichtlich Design und Methodik mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Es wurden Patientencharakteristika und Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch dargestellt.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der Studie LP0041-1120 wurde mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein beträchtlicher medizinischer Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure nachgewiesen.

In der folgenden Tabelle 4-B werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ingenolmebutat Gel gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure für die betrachteten Endpunkte zusammengefasst. In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure basierend auf einem Hinweis für einem beträchtlichem Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel sowohl bei vollständiger als auch bei partieller Abheilung (geringer Zusatznutzen) und einem beträchtlichen Zusatznutzen in der Verträglichkeit (beträchtlicher Zusatznutzen für die Endpunkte Therapieabbruch aufgrund von UE und Studienabbruch aufgrund von UE und Schaden vom Ausmaß beträchtlich für Schorf an Anwendungsstelle). Für Mortalität und weitere Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte ist ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen.

Tabelle 4-B: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten der Studie LP0041-1120

Endpunkte RCT	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup> Effektschätzer [95 %KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
<b>Wirksamkeitsanalyse zum primären Auswertungszeitpunkt: Woche 8 Ingenolmebutat</b>		
<b>Morbidität</b>		
Vollständige Abheilung	RR [95% KI]: 1,47 [1,11; 1,95]	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Partielle Abheilung	RR [95% KI]: 1,33 [1,11; 1,59]	Hinweis auf geringen ZN
Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen	LS-MWD [95% KI]: -11,79 [-17,94; -5,63] SMD [95% KI]: -0,34 [-0,51; -0,16]	ZN nicht nachgewiesen

Endpunkte RCT	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup> Effektschätzer [95 %KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
<b>Sicherheitsanalyse zu Woche 17 Ingenolmebutat: Mortalität</b>		
Tödliche UE	RR [95% KI]: 0,19 [0,01; 3,93]	ZN nicht nachgewiesen
<b>Sicherheitsanalyse zu Woche 17 Ingenolmebutat: Verbesserung der Verträglichkeit</b>		
Jegliche UE <sup>2</sup>	RR [95% KI]: 1,22 [<1,00; 2,05]	ZN nicht nachgewiesen
Jegliche UE (ohne LSR)	RR [95% KI]: 1,27 [0,95; 1,69]	ZN nicht nachgewiesen
Schwere UE	RR [95% KI]: 1,42 [0,70; 2,89]	ZN nicht nachgewiesen
Schwere UE (ohne LSR)	RR [95% KI]: 0,83 [0,31; 2,25]	ZN nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE	RR [95% KI]: 0,85 [0,35; 2,06]	ZN nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE (ohne LSR)	RR [95% KI]: 0,85 [0,35; 2,06]	ZN nicht nachgewiesen
Therapieabbruch aufgrund von UE	RR [95% KI]: 0,35 [0,15; 0,81]	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Studienabbruch aufgrund von UE	RR [95% KI]: 0,33 [0,13; 0,83]	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Gesamtrate LSR (Tag 57)	RR [95% KI]: 1,26 [0,87; 1,84]	ZN nicht nachgewiesen
Gesamtrate LSR (Tag 120)	RR [95% KI]: 1,24 [0,88; 1,75]	ZN nicht nachgewiesen
<b>UE von besonderem Interesse: Lokale Hautreaktionen</b>		
Alopecia an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,32 [0,01; 7,72]	ZN nicht nachgewiesen
Bluten an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,32 [0,01; 7,72]	ZN nicht nachgewiesen
Brennen an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 2,84 [0,93; 8,69]	ZN nicht nachgewiesen
Kältegefühl an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Dermatitis an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,09 [0,00; 1,55]	ZN nicht nachgewiesen
Desquamation an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,19 [0,01; 3,93]	ZN nicht nachgewiesen
Absonderung an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,06; 15,06]	ZN nicht nachgewiesen
Unbehagen an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,47 [0,04; 5,19]	ZN nicht nachgewiesen
Trockenheit der Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,06; 15,06]	ZN nicht nachgewiesen
Erosion an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,06; 15,06]	ZN nicht nachgewiesen
Erythem an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 1,65 [1,06; 2,56]	ZN nicht nachgewiesen
Exkoriation an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,06; 15,06]	ZN nicht nachgewiesen
Exfoliation an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,57 [0,21; 1,54]	ZN nicht nachgewiesen
Fissur an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,32 [0,01; 7,72]	ZN nicht nachgewiesen
Hämorrhagie an Anwendungsstelle	n. a.	ZN nicht nachgewiesen
Infektion an Anwendungsstelle	n. a.	ZN nicht nachgewiesen
Entzündung an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,24; 3,74]	ZN nicht nachgewiesen

<b>Endpunkte RCT</b>	<b>Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup> Effektschätzer [95 %KI]</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)</b>
Irritation der Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Ödem an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 1,66 [0,49; 5,59]	ZN nicht nachgewiesen
Schmerz an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,76 [0,21; 2,79]	ZN nicht nachgewiesen
Parästhesie an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 4,74 [0,23; 98,17]	ZN nicht nachgewiesen
Pruritus an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,43 [0,15; 1,22]	ZN nicht nachgewiesen
Pusteln an Anwendungsstelle	n. a.	ZN nicht nachgewiesen
Schorf an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 3,16 [1,29; 7,73]	Hinweis auf Schaden mit Ausmaß beträchtlich
Bläschen an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 3,47 [0,98; 12,30]	ZN nicht nachgewiesen
<b>UE nach SOC</b>		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR [95% KI]: 6,63 [0,34; 127,7]	ZN nicht nachgewiesen
Herzerkrankungen	RR [95% KI]: 0,19 [0,02; 1,61]	ZN nicht nachgewiesen
Augenerkrankungen	RR [95% KI]: 1,58 [0,70; 3,54]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR [95% KI]: 1,14 [0,35; 3,67]	ZN nicht nachgewiesen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR [95% KI]: 1,20 [0,86; 1,68]	ZN nicht nachgewiesen
Leber- und Gallenerkrankungen	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR [95% KI]: 1,34 [0,66; 2,75]	ZN nicht nachgewiesen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RR [95% KI]: 0,53 [0,18; 1,55]	ZN nicht nachgewiesen
Untersuchungen	RR [95% KI]: 0,19 [0,01; 3,93]	ZN nicht nachgewiesen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	RR [95% KI]: 2,53 [0,68; 9,41]	ZN nicht nachgewiesen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	RR [95% KI]: 2,30 [0,97; 5,45]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen des Nervensystems	RR [95% KI]: 2,21 [0,58; 8,45]	ZN nicht nachgewiesen
Psychiatrische Erkrankungen	RR [95% KI]: 0,32 [0,01; 7,72]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR [95% KI]: 4,26 [0,93; 19,53]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	RR [95% KI]: 0,79 [0,35; 1,79]	ZN nicht nachgewiesen
Chirurgische und medizinische Eingriffe	RR [95% KI]: 1,89 [0,17; 20,76]	ZN nicht nachgewiesen

Endpunkte RCT	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup> Effektschätzer [95 %KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
Gefäßerkrankungen	RR [95% KI]: 0,38 [0,07; 1,93]	ZN nicht nachgewiesen
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Wert bei Angabe von drei Dezimalstellen nach dem Komma (RR: 1,217 [0,996; 2,049]); <sup>3</sup> LSR: Lokale Hautreaktion (englisch: <i>local skin reactions</i> ); UE: unerwünschtes Ereignis; RR: Relatives Risiko; 95% KI: 95% Konfidenzintervall; n. a.: nicht auswertbar; SOC: System Organ Class		

Die durchgeführten Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigten bei allen oben genannten Endpunkten nur vereinzelt signifikante Interaktionstests. Die Ergebnisse waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Daneben gab es einige Zufallsbefunde, die nicht konsistent innerhalb ähnlicher Endpunktkategorien eine Interaktion zeigten. Auch gibt es hier keine medizinische Rationale für von der Gesamtpopulation abweichende Ergebnisse für einzelne Subgruppen von Patienten. Damit werden diese Befunde als nicht maßgebend bzgl. der Schlussfolgerungen eingestuft, so dass der Zusatznutzen von den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet wird.

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure (3 %) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen. Dies stützt sich auf die in Tabelle 4-B dargestellten Ergebnisse, d.h. die Einzelendpunkte, die insgesamt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens zeigen.

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen/ nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen	Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)

## 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

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*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.*

Ingenolmebutat Gel (Picato®) Gel ist in Deutschland seit dem 15.11.2012 zugelassen für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen (nicht-HK/HT AK) Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen (LEO Pharma 2017a, 2017b).

Ziel dieses Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ingenolmebutat Gel (Picato®) im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (gemäß § 35a Abs. 1 SGB V und 5. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 VerfO) im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) (Solaraze®) im Hinblick auf die vom IQWiG benannten patientenrelevanten Zielgrößen Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität (IQWiG 2017). Diclofenac-Hyaluronsäure wurde im Beratungsgespräch mit dem G-BA als zVT in der gegebenen Indikation benannt (G-BA 2014).

Als patientenrelevant werden folgende Endpunkte betrachtet:

##### Verbesserung des Gesundheitszustandes

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

##### Verringerung von Nebenwirkungen

- Tödliche Unerwünschte Ereignisse (UEs)

- Unerwünschte Ereignisse (UE), definiert als die Gesamtrate jeglicher UE (mit und ohne LSR), schwerwiegender UE (SUE) (mit und ohne LSR), schwerer UE (mit und ohne LSR), sowie die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE und die Rate an Studienabbrüchen aufgrund von UE
- Gesamtrate LSR (Tag 57 und Tag 120)
- UE nach System Organ Class (SOC) basierend auf dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)
- UE von besonderem Interesse: LSR

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen.

#### 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. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*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 im Folgenden aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien wurden definiert, um Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet sind:

##### **Patientenpopulation**

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen (nicht-HK/HT AK).

##### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Ingenolmebutat Gel, welches gemäß Fachinformation verwendet wird (LEO Pharma 2017a, 2017b).

### **Vergleichsintervention**

Am 01.03.2012 und 25.09.2014 fanden Beratungsgespräche beim G-BA zu Ingenolmebutat Gel statt (G-BA 2012a, 2012b, 2014). In diesen Gesprächen legte der G-BA Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) **oder** 5-FU in der topischen Anwendung **oder** (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen als zVT fest. Der Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel wird gegenüber der Vergleichsintervention Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) quantifiziert.

### **Endpunkte**

Es müssen verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien

- Mortalität
- Morbidität
- Unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

innerhalb der in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt. Dieser liegt vor, wenn gegenüber der zVT eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2017).

### **Studientypen**

RCTs sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden. Da die genannten Endpunkte im Rahmen von RCT beurteilt werden können, wird der Studientyp auf RCT beschränkt, um die größte Ergebnissicherheit zu gewährleisten.

### **Studiendauer**

Die Studiendauer unterliegt keiner Einschränkung, soll aber eine adäquate Auswertung der Endpunkte ermöglichen.

Tabelle 4-D: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel

<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Details</b>
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen (nicht-HK/HT) Aktinischen Keratosen
Intervention	E2	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>Ingenolmebutat Gel (0,05 %) zur topischen Behandlung an Stamm und Extremitäten, einmal täglich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart</li> </ul>
Vergleichstherapie	E3	Diclofenac–Hyaluronsäure Gel (3 %) in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart von 0,5 g zweimal täglich pro 25 cm <sup>2</sup> Behandlungsfläche.
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalität</li> <li>Morbidität</li> <li>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>Verträglichkeit</li> </ul>
Studientyp	E5	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch
<b>Ausschlusskriterien</b>		<b>Details</b>
Patientenpopulation	A1	Kinder und Jugendliche < 18 Jahre Patienten mit anderen Typen aktinischer Keratosen oder anderen Erkrankungen
Intervention	A2	Die Dosierung und Anwendungsart von Ingenolmebutat Gel entspricht nicht der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung und Anwendungsart. Anwendung eines zusätzlichen Pflegemittels, z. B. Sonnencreme, Salbe oder ähnliches
Vergleichstherapie	A3	Die Dosierung und Anwendungsart von Diclofenac–Hyaluronsäure Gel entspricht nicht der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung und Anwendungsart. Anwendung eines zusätzlichen Pflegemittels, z. B. Sonnencreme, Salbe oder ähnliches. Verwendung anderer Therapieoptionen zur Behandlung aktinischer Keratosen (u. a. 5-Fluorouracil-Creme (5 %), Kryotherapie)
Endpunkte	A4	Keine Punkt- und Streumaße verfügbar für Endpunkte gemäß E4
Studientyp	A5	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nicht randomisierte Studien (sofern nicht Follow-up Beobachtungsstudien), Fallbericht, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
Studiendauer	A6	Keine Einschränkung
Sprache	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Datenquelle	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts, Poster

### 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 erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ 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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche soll RCTs identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet sind. Gesucht wurde nach RCTs, die einen direkten Vergleich von Ingenolmebutat Gel gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure Gel 3 % beinhalten.

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials und Cochrane Database of systematic Reviews) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Der Suchzeitraum und die Sprache wurden nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Der Prozess der Selektion ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Der Informationsstand der Recherche bezieht sich auf den 25.06.2018. Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die internetbasierte Plattform OvidSP (<http://ovidsp.ovid.com/>) durchgeführt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search

Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Um in der Suche alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ingenolmebutat Gel für die frühe Nutzenbewertung zu berücksichtigen, wurde eine Studienregister-suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden medizinischen Studienregistern durchgeführt:

- [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- [PharmNet.Bund](http://PharmNet.Bund)

Der Informationsstand bezieht sich auf den 26.06.2018. Die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Selektion der zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

#### **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 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2) und Studienregisterabfrage (Abschnitt 4.2.3.3) identifizierten Studien zu Ingenolmebutat Gel wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Ein- und Ausschluss relevanter Studien (siehe Tabelle 4-D) von zwei unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen (Titel, Abstract und Volltext bzw. Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegte Dokumente) wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft, oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden diese durch Diskussion aufgelöst.

Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand erst auf Volltextbasis statt.

#### 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-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- 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 der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- 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 der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen in Studienberichten und Vollpublikationen. Auf Studienebene wurden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden außerdem potenzielle Verzerrungen bezüglich der Verblindung der Endpunkterheber, der Umsetzung des ITT-Prinzips, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß Verfahrensordnung für jeden genannten Aspekt den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet und tabellarisch zusammengefasst. Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage möglicherweise verändern würden. Dies führte jedoch nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie bzw. des betroffenen Endpunkts aus der Analyse. Auf der anderen Seite liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials diente zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit.

#### **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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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.*

Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien, der Interventionen und der Studienpopulationen sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Darüber hinaus werden in Anhang 4-E detaillierte Informationen zu Studienziel, Methodik und Studienresultaten gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements tabellarisch dargestellt. Der Patientenfluss der Studie wird gemäß CONSORT-Flow-Chart abgebildet.

#### **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 patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. 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). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n)*

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

*Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

### **Patientencharakteristika**

Für die Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der relevanten Studie LP0041-1120 werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

- Alter
- Körpergröße
- Gewicht
- Body Mass Index (BMI)
- Geschlecht
- Rasse
- Ethnische Herkunft
- Fitzpatrick Hauttyp Klassifikation (I-IV)

### **Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte**

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der ausgewählten Studie erhoben und sollen für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ingenolmebutat Gel berücksichtigt werden:

#### Verbesserung des Gesundheitszustandes

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

#### Verringerung von Nebenwirkungen

- Tödliche Unerwünschte Ereignisse (UEs)
- Unerwünschte Ereignisse (UE), definiert als Gesamtrate jegliche UE (mit und ohne LSR, schwerwiegende UE (SUE) (mit und ohne LSR), schwere UE (mit und ohne LSR), sowie die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE und die Rate an Studienabbrüchen aufgrund von UE

- Gesamtrate LSR (Tag 57 und Tag 120)
- UE nach System Organ Class (SOC) basierend auf dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)
- UE von besonderem Interesse: LSR

Alle aufgeführten Zielgrößen stellen aus Sicht der LEO Pharma GmbH patientenrelevante Endpunkte dar und werden für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat Gel herangezogen.

Eine Begründung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte sind nachfolgend im Einzelnen beschrieben.

### ***Verbesserung des Gesundheitszustandes***

#### *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 erkennbar 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 (CDER 2011).

Die partielle Abheilungsrate definiert sich als die Anzahl von Patienten mit einer 75%igen Verringerung der Anzahl von klinisch erkennbaren AK Läsionen in den behandelten Hautarealen, bezogen auf die Gesamtzahl behandelter Patienten, und beschreibt quantitativ eine Reduktion der Morbidität.

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 (Plattenepithelkarzinom, *squamous cell carcinoma*, SCC) minimiert werden. Bei den AK handelt es sich um eine Vorstufe dieses invasiven Hautkrebses, eine auf die Oberhaut beschränkte (intraepidermale) Proliferation atypischer Keratinozyten (Stockfleth et al. 2008), die zunächst nur langsam fortschreitet, dann aber nach Monaten bis Jahren in einen nicht-melanozytären Hautkrebs übergehen kann (Feldman und Fleischer 2011). Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, dass auch die Umgebung der erkennbaren 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 et al. 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 (Ackerman und Mones 2006; Cockerell 2003; Feldman und Fleischer 2011; Stockfleth et al. 2008). Das European Dermatology Forum hat deshalb empfohlen, AK als SCC *in situ* zu klassifizieren (EDF 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 (Cockerell 2003; Mittelbronn et al. 1998). Schätzungen zum Progressionsrisiko gehen von 0,025–16 % je Läsion pro Jahr aus mit einem mittleren Entartungsrisiko von 8 % (Glogau 2000). Die Zeit für diese Progression wird mit ca. 2 Jahren abgeschätzt (Fuchs und Marmur 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 et al. 1991). Unter Immunsuppression steigt dieses Risiko um ein Vielfaches (Berg und Otley 2002). Die 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 et al. 1998; Marks et al. 1988). Die Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft gibt an, dass sich bei fehlender Behandlung bei ca. 10 % aller AK-Patienten ein invasives Plattenepithelkarzinom entwickelt (DDG 2011).

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

Laut FDA ist der klinische Nutzen einer partiellen Abheilung unklar (CDER 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 (EMA 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 et al. 1991; Glogau 2000; Salasche 2000).

## ***Verringerung der Nebenwirkungen***

### *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 an Anwendungsstelle*

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 LSR an der Anwendungsstelle stellt – als spezifische Betrachtung charakteristischer UEs bei der topischen Behandlung der AK – einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

## **Operationalisierungen**

Die Endpunkte „Vollständige Abheilungsrate“, „Partielle Abheilungsrate“ und „Prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen“ wurden folgendermaßen analysiert:

- A) Auswertung der Patienten nach je einem Behandlungszyklus mit einer fachinformationskonformen Begutachtung der genannten Endpunkte bei Ingenolmebutat Gel zu Woche 8 und bei Diclofenac-Hyaluronsäure Gel zu Woche 17

Diese Auswertung wird zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Aufgrund des Studiendesigns ließen sich verschiedene Kombinationen der Ingenolmebutat Gel Behandlungsarme bilden und gegen den Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel Behandlungsarm vergleichen. Diese Auswertungen werden nicht zur Herleitung des Zusatznutzens verwendet.

Folgende Ingenolmebutat-Patientengruppen wurden zu Auswertezwecken kombiniert:

- B) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8) und der Patienten nach zwei Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklen (Begutachtung zu Woche 17).
- C) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 17) und der Patienten nach zwei Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklen (Begutachtung zu Woche 17).
- D) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 17) und der Patienten ohne vollständige Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8).

Diese werden jeweils mit den Patienten nach einem Diclofenac-Hyaluronsäure Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 17) verglichen.

### ***Vollständige Abheilungsrate***

In der Studie LP0041-1120 war die Vollständige Abheilung definiert als vollständige Zurückbildung aller AKs in der Behandlungsfläche zu den Begutachtungszeitpunkten.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der vollständigen Abheilung wurde mittels logistischer Regression mit den Faktoren Behandlung und anatomische Lage als fixe Effekte und Anwendungsbereich als zufälliger Effekt analysiert. Die Effektschätzer werden mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall [95 % KI] dargestellt.

### ***Partielle Abheilungsrate***

In der Studie LP0041-1120 war die Partielle Abheilung definiert als  $\geq 75\%$ ige Zurückbildung aller AKs in der Behandlungsfläche zu den Begutachtungszeitpunkten.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der partiellen Abheilung wurde mittels logistischer Regression mit den Faktoren Behandlung und anatomische Lage als fixe Effekte und Anwendungsbereich als zufälliger Effekt analysiert. Die Effektschätzer werden mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall [95 % KI] dargestellt.

### ***Prozentuale Veränderung der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen***

In der Studie LP0041-1120 war die Prozentuale Veränderung der Anzahl nicht-HK/HT AK Läsionen definiert als prozentuale Veränderung der Anzahl an Läsionen in der Behandlungsfläche zu den Begutachtungszeitpunkten.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Veränderung der Anzahl nicht-HK/HT AK Läsionen wurde im Studienbericht mittels negativer binomialer Regression analysiert einschließlich dem Logarithmus der AK Anzahl zu Baseline als Offset und mit der Behandlungsgruppe und anatomischer Lage als fixe Effekte sowie Anwendungsbereich als zufälliger Effekt. Raten zwischen Ingenolmebutat Gel und Diclofenac-Hyaluronsäure Gel wurden mit zugehörigem 95 % KI dargestellt. Post-hoc wurde der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen als Unterschied des Kleinst-Quadrat-Mittelwertes (*least square mean difference*, LS-MW) und zugehörigem 95 % KI sowie dem Unterschied zwischen der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges'  $g$  und zugehörigem 95 % KI dargestellt.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Unerwünschte Ereignisse wurden operationalisiert als:

- Tödliche Unerwünschte Ereignisse (UEs);
- Gesamtrate jeglicher UE (mit und ohne LSR);

- Rate schwerwiegender UE (SUE) (mit und ohne LSR);
- Rate schwere UE (mit und ohne LSR)
- Rate UE, die zum Therapieabbruch führten;
- Rate UE, die zum Studienabbruch führten;
- LSR, basierend auf den Lowest Level Terms (LLT) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, v.15.1).
- UE nach System Organ Class (SOC) basierend auf dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, v.15.1).

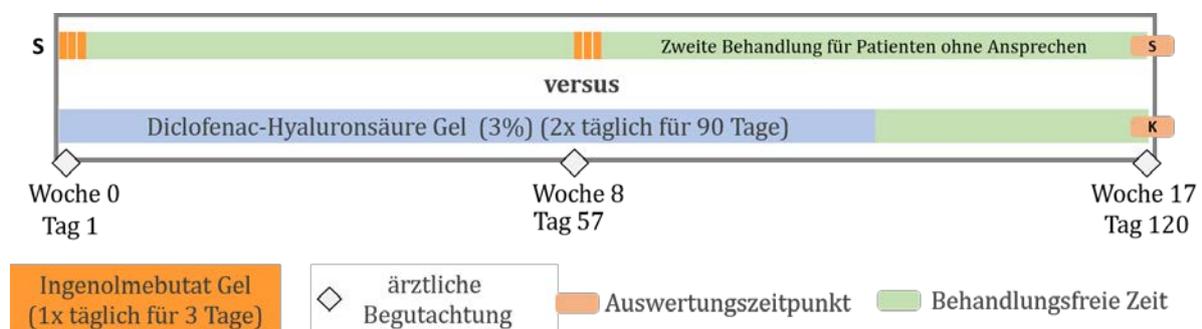


Abbildung 1: Die Sicherheitsdaten des Ingenolmebutat Gel Behandlungsarms wurden, unabhängig von der Anzahl der Behandlungen (einmalig/zweimalig), zu Woche 17 gegenüber dem Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel Behandlungsarm ausgewertet (S vs. K).

Die Sicherheitsauswertung der UE fand, wie in Abbildung 1 dargestellt, für beide Behandlungsarme zu Woche 17 statt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels logistischer Regression analysiert. Die Effektschätzer werden mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall [95 % KI] dargestellt.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. 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<sup>4</sup> 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 sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos 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<sup>5</sup> 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<sup>6</sup> 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.*

Nicht zutreffend, da für die Bewertung des Zusatznutzens genau eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. 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.

---

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.*

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden Sensitivitätsanalysen durch Verwendung verschiedener Analysezeitpunkte für die Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt.

#### **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 sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen 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.*

Wie das IQWiG in den Allgemeinen Methoden (Version 5.0, Abschnitt 9.3.10) erwähnt (IQWiG 2017), sind Interpretationen aus Subgruppenanalysen oft mit großer Unsicherheit behaftet. Dies betrifft insbesondere den Fall *post hoc* gebildeter Subgruppen. Zum einen ist es methodisch nicht korrekt, Schlüsse aus den Resultaten einzelner Subgruppen zu ziehen, zum anderen können dadurch Subgruppen mit äußerst kleinen Patientenzahlen entstehen, die einen in Wahrheit vorliegenden statistisch signifikanten Effekt aufgrund hoher Varianz verdecken können. Außerdem steigt bei gegebener Irrtumswahrscheinlichkeit mit der Anzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen die Wahrscheinlichkeit zufälliger Ergebnisse mit statistisch signifikanter Interaktion. Hier werden Subgruppenanalysen deshalb ausschließlich verwendet, um die Konsistenz der Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen zu beurteilen.

Um zu untersuchen, ob ein Faktor ein potenzieller Effektmodifikator ist, wird ein Interaktionstest durchgeführt, wann immer möglich auf Basis der individuellen Patientendaten. Falls der p-Wert des Interaktionstests  $<0,05$  ist, wird ein möglicher Zusammenhang von Subgruppenmerkmal und Behandlungsgruppe vermutet. Dann werden die Effekte in den einzelnen Subgruppen betrachtet und diskutiert. Wenn bei binären Daten auch bereits in der Hauptanalyse weniger als 10 Ereignisse eingetreten sind, werden für den entsprechenden Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Wenn eine Subgruppe weniger als 10 Personen umfasst, werden ebenfalls keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte werden Subgruppenanalysen zu den in Tabelle 4-E dargestellten Faktoren durchgeführt.

Tabelle 4-E: Subgruppenfaktoren in der Studie LP0041-1120

Subgruppenfaktoren	Subgruppen	Präspezifiziert für
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	Analysen für vollständige Abheilung, nicht präspezifiziert für weitere Endpunkte
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	Nicht präspezifiziert
Altersgruppen	$<65$ ; $\geq 65$ Jahre	Nicht präspezifiziert
Geschlecht	männlich; weiblich	Nicht präspezifiziert
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>1</sup> ; I; II; III; IV	Nicht präspezifiziert
Anzahl der Läsionen bei Baseline	$<6$ ; $\geq 6$	Nicht präspezifiziert
Anmerkung: Für das Merkmal ethnische Herkunft (kaukasisch / asiatisch) werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Ausprägung „asiatisch“ mit weniger als 10 Personen besetzt ist (siehe Tabelle 4-7). <sup>1</sup> : Für Studienobjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen		

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *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.*

---

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> 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.

- *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.*

Nicht zutreffend, da für die Bewertung des Zusatznutzens eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

### 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

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, 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“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer <sup>1</sup>	Therapiearme
NCT02242747	Nein	Nein <sup>2</sup>	Abgeschlossen	43 Tage	Eine Fläche im Gesicht von 25cm <sup>2</sup> : Im Gesicht oder an Kopfhaut: Ingenolmebutat Gel 0,015%, 1x täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder 5-FU 5%, 2x täglich für 4 Wochen
LP0041-03	Nein	Ja	abgeschlossen	57 Tage	Ingenolmebutat Gel (0,05 %) (Phase 1 und 2) oder wirkstofffreies Vehikelgel (Phase 2) intra- und inter-individueller Vergleich, einmal täglich an zwei aufeinanderfolgenden Tagen an den oberen Extremitäten, einer einarmigen Phase 1 folgt eine zweiarmige randomisierte, Vehikelkontrollierte Parallelgruppenphase 2
LP0041-21	Nein	Ja	abgeschlossen	11 Wochen	Im Gesicht und auf der Kopfhaut: Kryotherapie gefolgt von Ingenolmebutat Gel (0,015 %) oder Kryotherapie gefolgt von wirkstofffreiem Vehikelgel
LP0041-22	Nein	Ja	abgeschlossen	12 Monate	Im Gesicht und auf der Kopfhaut: 0,015 % Ingenolmebutat Gel oder wirkstofffreies Vehikelgel
LP0041-63	Nein	Ja	Laufend	36 Monate	Im Gesicht und auf der Kopfhaut: Ingenolmebutat (0,015 %), 1x täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, falls nach 8 Wochen noch Läsionen, nochmalige Behandlung nach selbem Schema Imiquimod (5 %): 3x wöchentlich für 4 Wochen, falls nach 4 Wochen noch Läsionen, nochmalige Behandlung nach selbem Schema
LP0041-64	Nein	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen	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
LP0041-1120	Nein	Ja	Abgeschlossen	14 Monate	Im Gesicht oder an Kopfhaut: Ingenolmebutat Gel 0.015%, 1x täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen falls nach 8 Wochen noch Läsionen, nochmalige Behandlung nach selbem Schema

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer <sup>1</sup>	Therapiearme
					oder Diclofenac-Hyaluronsäure Gel 3%, 2x täglich für 90 Tage
LP0084-68	Nein	Ja	Abgeschlossen	8 Wochen	Unterarm: Ingenolmebutat Gel (0,05 %) oder Ingenolderivat in 3 verschiedenen Konzentrationen je an Tag 1 und 2
LP0085-1000	Nein	Ja	Abgeschlossen	72 Tage	Steigende Konzentrationen von Ingenolmebutat Gel in drei verschiedenen Vehikelsubstanzen verglichen mit Ingenolmebutat Gel (0,05 %) auf dem Unterarm.
LP0105-1012	Nein	Ja	Abgeschlossen	10 Wochen	Gesicht, Kopfhaut, Brust: Ingenolmebutat Gel (Dosierung X oder Dosierung Y) für 2 oder 3 aufeinanderfolgende Tage oder Vehikelgel für 2 oder 3 aufeinanderfolgende Tage
LP0105-1020	Nein	Ja	Abgeschlossen	8 Wochen	Stamm und Extremitäten: Ingenolmebutat Gel (0,06 %) oder Vehikelgel, je 1x täglich für 2, 3 oder 4 aufeinanderfolgende Tage
LP0105-1032	Nein	Ja	Abgeschlossen	13 Monate	Gesicht, Kopfhaut, Brust: Ingenolmebutat Gel oder Vehikelgel, je 1x täglich für 3 aufeinanderfolgende Tage
204332-004-00	Nein	Ja	Abgeschlossen	Bis zu 21 Tage	Stamm und Extremitäten: Bis zu 0,2 ml Ingenolmebutat Gel (0,01 %) oder wirkstofffreies Vehikel
PEP005-001	Nein	Ja	Abgeschlossen	85 Tage	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	Ja	Abgeschlossen	71 Tage	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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer <sup>1</sup>	Therapiearme
					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	Ja	Abgeschlossen	57 Tage	Stamm und Extremitäten: Ingenolmebutat Gel (0,05 %) oder Wirkstofffreies Vehikelgel je an Tag 1 und 2
PEP005-015	Nein	Ja	Abgeschlossen	57 Tage	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
PEP005-016	Ja	Ja	Abgeschlossen	57 Tage	Im Gesicht und auf der Kopfhaut: Ingenolmebutat Gel (0,015 %) oder wirkstofffreies Vehikelgel, je an Tag 1, 2 und 3
PEP005-017	Nein	Ja	Abgeschlossen	57 Tage	Unterarm (100 cm <sup>2</sup> ): Ingenolmebutat Gel (0,05 %) oder wirkstofffreies Vehikelgel im Verhältnis 4:1 je an Tag 1 und 2
PEP005-025	Ja	Ja	Abgeschlossen	57 Tage	Im Gesicht und auf der Kopfhaut: Ingenolmebutat Gel (0,015 %) oder wirkstofffreies Vehikelgel, je an Tag 1, 2 und 3
PEP005-028	Ja	Ja	Abgeschlossen	57 Tage	Stamm und Extremitäten: Ingenolmebutat Gel (0,05 %) oder wirkstofffreies Vehikelgel, je an Tag 1 und 2
<sup>1</sup> : Entspricht der längsten Nachbeobachtungszeit in der jeweiligen Studie. <sup>2</sup> : LEO Pharma war an dieser Studie finanziell beteiligt, jedoch nicht in der Rolle des Sponsors. LEO Pharma liegen deshalb keine Studienunterlagen vor. Studienpublikation: Samorano et al. 2015					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information in der Tabelle 4-1 ist auf dem Stand vom 13.07.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT02242747	A3 Die Vergleichstherapie gegen Ingenolmebutat Gel (0,015 %) in dieser Studie ist 5-FU.
LP0041-03	A5 Diese Phase I Studie ist eine nicht randomisierte <i>open-label</i> Studie.
LP0041-21	A3 Die Vergleichstherapie gegen Ingenolmebutat Gel in dieser Phase III Studie ist wirkstofffreies Vehikelgel.
LP0041-22	A3 Die Vergleichstherapie dieser Phase III Studie ist wirkstofffreies Vehikelgel.
LP0041-63	A3 Die Vergleichstherapie dieser Phase IV Studie ist Imiquimod Creme (5 %).
LP0041-64	A3 In dieser Phase III Studie wird die Verträglichkeit eines gleichzeitigen Behandlungsregimes mit Ingenolmebutat Gel (0,015% und 0,05%) an zwei separaten Körperregionen mit einem aufeinanderfolgenden Behandlungsregime verglichen.
LP0084-68	A3 Diese Phase I Studie vergleicht die Verträglichkeit von Ingenolmebutat Gel (0,05 %) mit einem Ingenolmebutat Gel Derivat in verschiedenen Konzentrationen.
LP0085-1000	A3 Diese Phase I/II Studie vergleicht die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ingenolmebutat Gel (0,05 %) mit steigenden Konzentrationen von Ingenolmebutat Gel in drei verschiedenen Vehikelsubstanzen.
LP0105-1012	A3 Die Vergleichstherapie gegen Ingenolmebutat Gel in dieser Phase I/II Studie ist wirkstofffreies Vehikelgel.
LP0105-1020	A2 In dieser Phase II Studie wird Ingenolmebutat Gel in der Konzentration 0,06 % verabreicht.
LP0105-1032	A3 Die Vergleichstherapie gegen Ingenolmebutat Gel in dieser Phase III Studie ist wirkstofffreies Vehikelgel.
204332-004-00	A2 Dosierung des Ingenolmebutat Gel (0,01 %) entspricht nicht der laut Fachinformation anzuwendenden Dosierung, sondern ist mit 0,01 % angegeben.
PEP005-001	A3 Die Vergleichstherapie gegen Ingenolmebutat Gel (0,0025 %, 0,01 % oder 0,05 %) in dieser Phase II Studie ist wirkstofffreies Vehikelgel.
PEP005-006	A2 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.
PEP005-014	A3 Die Vergleichstherapie gegen Ingenolmebutat Gel (0,05 %) in dieser Phase III Studie ist wirkstofffreies Vehikelgel.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PEP005-015	A3 Die Vergleichstherapie gegen Ingenolmebutat Gel (0,005 %, 0,01 % oder 0,015 %) in dieser Phase II Studie ist wirkstofffreies Vehikelgel.
PEP005-016	A3 Die Vergleichstherapie gegen Ingenolmebutat Gel (0,015 %) in dieser Phase III Studie ist wirkstofffreies Vehikelgel.
PEP005-017	A3 Die Vergleichstherapie gegen Ingenolmebutat Gel (0,05 %) in dieser Phase II Studie ist wirkstofffreies Vehikelgel.
PEP005-025	A3 Die Vergleichstherapie gegen Ingenolmebutat Gel (0,015 %) in dieser Phase III Studie ist wirkstofffreies Vehikelgel.
PEP005-028	A3 Die Vergleichstherapie gegen Ingenolmebutat Gel (0,05 %) in dieser Phase III Studie ist wirkstofffreies Vehikelgel.
Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit zu bewertendem Arzneimittel sind in Tabelle 4-D aufgeführt.	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. 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 Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ingenolmebutat wurde, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, in den Datenbanken Embase, MEDLINE, EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials und EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt und die Suchen in den Datenbanken fanden am 25.06.2018 statt.

Die Suchergebnisse wurden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2, sowie in Tabelle 4-A und Tabelle 4-D prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Publikationen, die

nur eine Person als potenziell relevant einstufte, wurden von einer unabhängigen dritten Person nochmals gesichtet und anschließend nach Klärung der Inkonsistenz entweder ausgeschlossen oder eingeschlossen. Die Suche nach Ingenolmebutat im Anwendungsgebiet ergab eine Trefferzahl von insgesamt 243 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=89) wurden die verbleibenden 154 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Bis auf zwei Treffer wurden alle weiteren in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Im Volltext wurden zwei Treffer zur Studie LP0041-1120 eingeschlossen (NCT02406014 2015; Stockfleth et al. 2018).

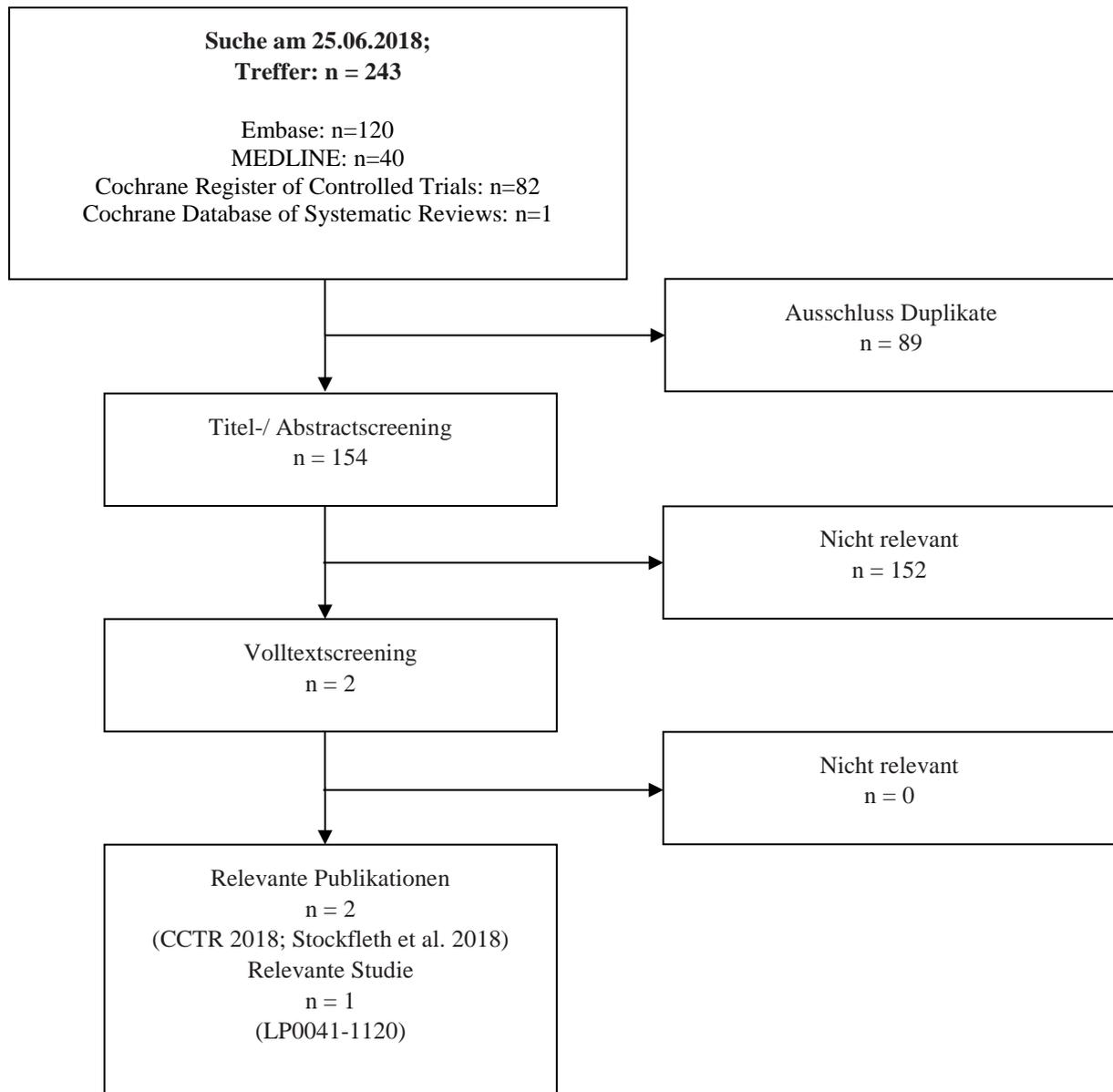


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[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 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LP0041-1120	clinicaltrials.gov 2017; EU-Clinical Trials Register 0000; PharmNet.Bund 0000; WHO ICTRP 2016, 2017, 2018	ja	ja (NCT02406014 2015; Stockfleth et al. 2018)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Der Informationsstand der Registersuche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund bezieht sich auf den 26.06.2017.

In der Studienregistersuche nach RCT mit Ingenolmebutat wurde die relevante Studie LP0041-1120, welche auch in der bibliografischen Literaturrecherche gefunden wurde, in allen vier Studienregistern identifiziert.

#### 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 (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur

*zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. 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 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
LP0041-1120	nein	ja	nein	ja (LEO Pharma 2016)	Ja clinicaltrials.gov 2017; EU-Clinical Trials Register 0000; PharmNet.Bund 0000; WHO ICTRP 2016, 2017, 2018(clinicaltrials.gov 2017; EU-Clinical Trials Register 0000; PharmNet.Bund 0000; WHO ICTRP 2016, 2017, 2018)	ja (NCT02406014 2015; Stockfleth et al. 2018)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

### **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 Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – 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
LP0041-1120	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit 4 bis 8 klinisch typischen, sichtbaren und diskreten aktinischen Keratosen (AK) im Gesicht oder auf der Kopfhaut in einem zusammenhängendem Behandlungsareal	Ingenolmebutat Gel (n= 255) Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (n= 247)	<u>Behandlungsdauer</u> Ingenolmebutat: 1x täglich für 3 Tage, falls nach 8 Wochen noch AK in Behandlungsfläche wird zweiter Behandlungszyklus nach selbem Schema begonnen Diclofenac-Hyaluronsäure: 2x täglich für 90 Tage <u>Nachbeobachtung</u> Bis Woche 17	Deutschland, Spanien, Großbritannien 4/2015 – 6/2016	<u>Primärer Endpunkt:</u> Vollständige Abheilung  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Partielle Abheilung - Prozentuale Veränderung der Anzahl an AK Läsionen - Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
LP0041-1120	Ingenolmebutat Gel 0,015 %, topisch, qd für 3 Tage; falls nach 8 Wochen noch AK in Behandlungs- fläche folgt zweiter Behandlungszyklus nach demselben Schema	Diclofenac- Hyluaronsäure 3 %, topisch, bid für 90 Tage	
qd: einmal täglich; bid: zweimal täglich			

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

Studie Gruppe	Ingenolmebutat N=255	Diclofenac-Hyaluronsäure N=247 <sup>1</sup>
<b>LP0041-1120</b>		
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	74,1 (8,2)	73,6 (8,4)
Median [Minimum; Maximum]	75,0 [49; 95]	75,0 [34; 96]
<b>Körpergröße (cm)</b>		
Mittelwert (SD)	171,5 (8,6)	171,7 (8,6)
Median [Minimum; Maximum]	172,0 [142,5; 198,0]	172,0 [144,0; 193,0]
<b>Gewicht (kg)</b>		
Mittelwert (SD)	80,2 (12,8)	80,0 (12,9)
Median [Minimum; Maximum]	79,3 [48,0; 147,2]	79,5 [50,0; 125,0]
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Mittelwert (SD)	27,2 (3,7)	27,1 (3,8)
Median [Minimum; Maximum]	26,8 [19,0; 41,4]	26,6 [18,1; 42,3]
<b>Geschlecht, n/N (%)</b>		
Männlich	216/255 (84,7)	212 (85,8)
Weiblich	39/255 (15,3)	35 (14,2)

<b>Studie Gruppe</b>	<b>Ingenolmebutat N=255</b>	<b>Diclofenac-Hyaluronsäure N=247<sup>1</sup></b>
<b>Länder, n/N (%)</b>		
Deutschland	128/255 (50,2)	124/247 (50,2)
Großbritannien	76/255 (29,8)	74/247 (30,0)
Spanien	51/255 (20,0)	49/247 (19,8)
<b>Ethnische Herkunft, n/N (%)</b>		
Kaukasisch	255/255 (100)	246/247 (99,6)
Asiatisch	0/255 (0,0)	1/247 (0,4)
<b>Fitzpatrick Hauttyp, n/N (%)</b>		
Typ I	36 /255 (14,1)	33/246 <sup>1</sup> (13,4)
Typ II	181/255 (71,0)	169/246 <sup>1</sup> (68,7)
Typ III	35/255 (13,7)	42/246 <sup>1</sup> (17,1)
Typ IV	3/255 (1,2)	2/246 <sup>1</sup> (0,8)
<b>Anatomische Region des Anwendungsorts, n/N (%)</b>		
Gesicht	207/255 (81,2)	196/247 (79,4)
Kopfhaut	48/255 (18,8)	51/247 (20,6)
<b>Nicht-HK/HT AK Läsionen bei Baseline, n/N (%)</b>		
< 6 Läsionen	92/255 (36,1)	97/247 (39,3)
≥ 6 Läsionen	163/255 (63,9)	150/247 (60,7)
BMI: Body-Mass-Index; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; <sup>1</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt (n=246)		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

### **Studie LP0041-1120**

#### **Studiendesign**

Die Studie LP0041-1120 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, 17 wöchige Phase 4 Studie mit zwei parallelen Gruppen im Zuteilungsverhältnis 1:1. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ingenolmebutat Gel im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit 4 bis 8 klinisch typischen, sichtbaren und diskreten AKs innerhalb einer zusammenhängenden 25 cm<sup>2</sup> großen Behandlungsfläche im Gesicht oder auf der Kopfhaut.

Die Studie bestand aus 3 Visiten über 17 Wochen. Zu Visite 1 wurden die Teilnehmer auf Studieneignung geprüft und mittels eines *Interactive Web Response Systems* randomisiert und

stratifiziert nach Zentrum und anatomischen Behandlungsbereich (Gesicht oder Kopfhaut) ihrem Behandlungsarm zugeteilt (Ingenolmebutat Gel n= 255; Diclofenac-Hyaluronsäure Gel n= 247). Die Studienmedikation wurde vergeben und die Teilnehmer einer adäquaten Anwendung nach Fachinformation unterwiesen. Ingenolmebutat Gel (0,015%) musste 1x täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen auf der Behandlungsfläche aufgetragen werden. Diclofenac-Hyaluronsäure (3%) musste 2x täglich für 90 Tage auf der Behandlungsfläche aufgetragen werden. Für den Ingenolmebutat-Arm fand Visite 2 zu Woche 8 ( $\pm 7$  Tage) statt und diente der Bewertung der Läsionen durch einen verblindeten Prüfarzt und der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen. Teilnehmer des Ingenolmebutat-Arms, deren Läsionen in der Behandlungsfläche vollständig abgeheilt waren, wurden bis Woche 17 nicht weiterbehandelt. Teilnehmer des Ingenolmebutat-Arms, deren Läsionen nicht vollständig abgeheilt waren, erhielten einen zweiten Behandlungszyklus mit der Medikation. Visite 3 fand für alle Teilnehmer zu Woche 17 ( $\pm 7$  Tage) statt und diente der verblindeten Bewertung der AK Läsionen, sowie der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen durch den Prüfarzt. Bis zu Woche 17 war den Teilnehmern keine andere Behandlung der Behandlungsfläche erlaubt.

Primäres Zielkriterium der Studie war der Vergleich der Vollständigen Abheilung definiert als Anteil Patienten mit vollständiger Zurückbildung aller AKs in der Behandlungsfläche für den Auswertungspunkt „Woche 8 Ingenolmebutat (eine Behandlung) vs. Woche 17 Diclofenac-Hyaluronsäure“.

Durch den zweiten Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus, der immer dann initiiert wurde, wenn nach dem ersten Behandlungszyklus keine vollständige Abheilung erreicht wurde, ergaben sich sekundäre Zielkriterien. Verglichen wurde die Vollständige Abheilung definiert als vollständige Zurückbildung aller AKs in der Behandlungsfläche zu Woche 17 für den Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel-Behandlungsarm mit verschiedenen Kombinationen der Ingenolmebutat-Behandlungsarme.

Folgende Ingenolmebutat-Patientengruppen wurden zu Auswertezwecken kombiniert:

- A) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8) und der Patienten nach zwei Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklen (Begutachtung zu Woche 17).
- B) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 17) und der Patienten nach zwei Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklen (Begutachtung zu Woche 17).
- C) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 17) und der Patienten ohne vollständige Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8).

Weitere Zielkriterien waren der Vergleich der Prozentualen Veränderung der Anzahl nicht-HK/HT AK Läsionen definiert als die prozentuale Zurückbildung der AKs in der Behandlungsfläche zu Woche 17 für den Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel-Behandlungsarm mit den oben beschriebenen Kombinationen der Ingenolmebutat-Arme.

Die Auswertung dichotomer Endpunkte erfolgte mittels eines logistischen Regressionsmodells mit den Faktoren Behandlung und anatomische Lage als fixe Effekte und Anwendungsbereich als zufälliger Effekt. Die Auswertung kontinuierlicher Endpunkte erfolgte mittels negativer binomialer Regression mit dem Logarithmus der AK Läsionen Anzahl zu Baseline als Offset, der Behandlungsgruppe und anatomischer Lage als fixe Effekte, sowie Anwendungsbereich als zufälliger Effekt. Effektschätzer wurden zusammen mit einem 95 % Konfidenzintervall dargestellt. Alle Effektivitätsanalysen wurden unter anderem auf Basis des Full Analysis Set (FAS), welches alle Patienten einschloss, die randomisiert wurden, und des Per Protokoll Analysis Set, das alle Patienten einschloss, die die Studie ohne größere Protokollabweichungen abschlossen, durchgeführt. Analysen zur Verträglichkeit wurden auf Grundlage des Safety Analysis Set (Sicherheitsanalyseset) durchgeführt, das alle Patienten ausschloss, die entweder keine Behandlung erhielten oder für die nach Baseline keine Sicherheitsparameter erhoben wurden. Fehlende Werte wurden durch die BLOCF (*baseline observations carried forward*) Methode imputiert. Sensitivitätsanalysen wurden mittels beobachtete Fälle und mittels der LOCF (*last observation carried forward*) Methode durchgeführt.

### ***Patientencharakteristika***

Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen der Studie LP0041-1120 waren vergleichbar hinsichtlich der Charakteristika, die für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (nicht-HK/HT AK) typisch sind (Tabelle 4-7). Die Patienten in der Ingenolmebutat- bzw. Diclofenac-Hyaluronsäure-Gruppe waren im Durchschnitt 74,1 bzw. 73,6 Jahre alt. Etwa 84,7 % (Ingenolmebutat-Arm) bzw. 85,8 % (Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm) der Teilnehmer waren männlich, sowie 15,3 % (Ingenolmebutat-Arm) bzw. 14,2 % weiblich (Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm). Die durchschnittliche Körpergröße im Ingenolmebutat-Arm betrug 171,5 cm und 171,7 cm im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm. Auch hinsichtlich BMI und Gewichtskategorie waren die Behandlungsarme in den zwei Populationen vergleichbar. Das Körpergewicht betrug im Durchschnitt 80,2 kg im Ingenolmebutat-Arm bzw. 80,0 kg im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm und der BMI ergab einen Mittelwert von 27,2 im Ingenolmebutat-Arm und 27,1 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm. Bezüglich der soziodemographischen Charakteristika ethnischer Herkunft waren die Populationen ebenfalls vergleichbar. Der überwiegende Anteil der Patienten, 100 % (Ingenolmebutat-Arm) bzw. 99,6 % (Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm), war kaukasisch und stammte in beiden Behandlungsarmen zu 50,2 % aus Deutschland. Homogen war auch die Verteilung der Fitzpatrick Hauttypen in den vier Kategorien (I–IV), die in der Studienpopulation vorkamen. 14,1 % der Patienten im Behandlungsarm Ingenolmebutat waren dem Hauttyp I zuzuordnen, im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm waren es 13,4 %. Hauttyp II, III und IV hatten je 71,0 %, 13,7 % und 1,2 % der Teilnehmer im Ingenolmebutat-Arm und

68,7 %, 17,1 % und 0,8 % der Teilnehmer im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm. Für einen Patienten im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt. Der Anteil der Patienten, die die Medikation im Gesicht bzw. auf der Kopfhaut anwendeten, und der Anteil mit < 6 Läsionen zu Baseline war zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls homogen. 81,2 % der Teilnehmer im Ingenolmebutat-Arm bzw. 79,4 % der Teilnehmer im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm wendeten die Medikation im Gesicht an, und 36,1 % (Ingenolmebutat-Arm) bzw. 39,3 % (Diclofenac-Hyaluronsäure) der Teilnehmer wiesen bei Baseline < 6 nicht-HK/HT AK Läsionen auf (Tabelle 4-7).

### **Übertragung auf deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie LP0041-1120 sind aus mehreren Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen stammten 50,2 % der Teilnehmer der Studienpopulation aus Deutschland (n= 252 von insgesamt N=502). Die restlichen 49,8 % der Teilnehmer stammten aus den westlichen Industrieländern Großbritannien und Spanien, die ebenfalls mit Deutschland vergleichbar sind. 99,8 % der Teilnehmer waren kaukasisch. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.*

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LP0041-1120	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie LP0041-1120 ist eine multizentrische, randomisierte, open-label, aktiv-kontrollierte Studie mit parallelen Gruppen. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die

Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patienten und behandelnde Personen waren bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet. Die Analyse des Endpunktes Partielle Abheilung wurde nicht im Statistical Analysis Plan vordefiniert. Es gab keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene als gering eingestuft.

#### 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 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Vollständige Abheilung	Partielle Abheilung	Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen	Unerwünschte Ereignisse
LP0041-1120	ja <sup>1</sup>	ja	ja	ja	ja <sup>2</sup>
1: Erfasst als tödliche Unerwünschte Ereignisse (UE) 2: Erfasst als jegliche UE, jegliche UE ohne lokale Hautreaktionen (LSR), schwerwiegende UE (SUE), SUE ohne LSR, Schwere UE, Schwere UE ohne LSR, Therapieabbruch aufgrund von UE, Studienabbruch aufgrund von UE, LSR, UE nach System Organ Class (SOC)					

##### 4.3.1.3.1 Endpunkte – 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 sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus

- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen 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). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes einzelnen patientenrelevanten Endpunkts in einem separaten Abschnitt betrachtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-10: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
LP0041-1120	Rate Tödlicher Unerwünschter Ereignisse zu Woche 17 für beide Behandlungsarme.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständige Abheilung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LP0041-1120	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Endpunkterheber waren bei der Bewertung Tödlicher Unerwünschter Ereignisse bezüglich Gruppeneinteilung nicht verblindet. Aufgrund der Objektivität dieses Endpunktes ist eine Verzerrung jedoch nicht wahrscheinlich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt Tödliche Unerwünschte Ereignisse wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es zeigten sich keine endpunktspezifischen sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Tödliche Unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-12: Ergebnisse für Tödliche Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LP0041-1120	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		
	n/N (%)	n/N (%)	OR <sup>2</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>2</sup> [95 % KI]
<b>Tödliche Unerwünschte Ereignisse zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>					
Tödliche UE	0/247 (0,0)	2/234 (0,9)	0,19 [0,01; 3,93]	0,19 [0,01; 3,93]	-0,01 [-0,02; 0,01]
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Im Fall, dass 0 oder 100 % der Patienten einer Gruppe mit Ereignis, wurde OR/RR/RD in der Analyse mittels der +0,5 Regel abgeleitet;					

LP0041-1120	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		
	n/N (%)	n/N (%)	OR <sup>2</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>2</sup> [95 % KI]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten; n. a.: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

In der Studie LP0041-1120 traten über eine Studiendauer von 17 Wochen keine tödlichen Ereignisse im Studienarm Ingenolmebutat auf, während zwei tödliche Ereignisse im Studienarm Diclofenac-Hyaluronsäure registriert wurden. Hinsichtlich tödlicher UE (RR [95 % KI] von 0,19 [0,01; 3,93]) zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure (Tabelle 4-12).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens genau eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

#### 4.3.1.3.1.2 Vollständige Abheilung – RCT

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von vollständige Abheilung

Studie	Operationalisierung
LP0041-1120	<p>Vollständige Zurückbildung aller AKs in der Behandlungsfläche zu Woche 17 im Behandlungsarm Diclofenac-Hyaluronsäure Gel und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zu Woche 8 im Behandlungsarm Ingenolmebutat Gel (primärer Auswertungszeitpunkt).</li> </ul> <p>Zusätzlich wurden die folgenden Auswertungszeitpunkte für kombinierte Patientengruppen der Ingenolmebutat-Arme betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8) und der Patienten nach zwei Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklen (Begutachtung zu Woche 17).</li> <li>B) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 17) und der Patienten nach zwei Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklen (Begutachtung zu Woche 17).</li> <li>C) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 17) und der Patienten ohne vollständige Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8).</li> </ul>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständige Abheilung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LP0041-1120	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Endpunkterheber waren bei der Bewertung der AK-Läsionen bezüglich der Gruppeneinteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt Vollständige Abheilung wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es zeigten sich keine endpunktspezifischen sonstigen

Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Vollständige Abheilung als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für vollständige Abheilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]
<b>Vollständige Abheilungsrate<sup>2</sup> zum primären Auswertungszeitpunkt Woche 8 Ingenolmebutat</b>					
LP0041-1120	88/255 (34,5)	58/247 (23,5)	1,72 [1,16; 2,54]	1,47 [1,11; 1,95]	0,11 [0,03; 0,19]
<b>Weitere Auswertungen</b>					
<b>Kombination A: Woche 8 (eine Behandlung, vollständig abgeheilt) und Woche 17 (zwei Behandlungen) Ingenolmebutat</b>					
LP0041-1120	136/255 (53,3)	58/247 (23,5)	3,72 [2,54; 5,46]	2,27 [1,76; 2,92]	0,30 [0,22; 0,38]
<b>Kombination B: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt/zwei Behandlungen)</b>					
LP0041-1120	115/255 (45,1)	58/247 (23,5)	2,68 [1,82; 3,93]	1,92 [1,48; 2,50]	0,22 [0,14; 0,30]
<b>Kombination C: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt) und Woche 8 Ingenolmebutat, (eine Behandlung, nicht vollständig abgeheilt)</b>					
LP0041-1120	67/255 (26,3)	58/247 (23,5)	1,16 [0,77; 1,74]	1,12 [0,82; 1,52]	0,03 [-0,05; 0,10]
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>2</sup> : alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko					

Bezüglich der Vollständigen Abheilungsrate in der Studie LP0041-1120 zeigte sich zum primären Auswertungszeitpunkt nach fachinformationsgemäßer Anwendung und Begutachtung ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure (RR [95 % KI] von 1,47 [1,11; 1,95]). Die Analysen der weiteren Auswertungszeitpunkte stützen dieses Ergebnis (Tabelle 4-15).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse*

*durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens genau eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

#### 4.3.1.3.1.3 Partielle Abheilung – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von partielle Abheilung

Studie	Operationalisierung
LP0041-1120	<p>≥ 75%ige Zurückbildung aller AKs in der Behandlungsfläche zu Woche 17 für den Behandlungsarm Diclofenac-Hyaluronsäure Gel und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zu Woche 8 im Behandlungsarm Ingenolmebutat Gel (primärer Auswertungszeitpunkt).</li> </ul> <p>Zusätzlich wurden die folgenden Auswertungszeitpunkte für kombinierte Patientengruppen der Ingenolmebutat-Arme betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8) und der Patienten nach zwei Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklen (Begutachtung zu Woche 17).</li> <li>B) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 17) und der Patienten nach zwei Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklen (Begutachtung zu Woche 17).</li> <li>C) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 17) und der Patienten ohne vollständige Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8).</li> </ul>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.*

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für partielle Abheilung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LP0041-1120	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Endpunkterheber waren bei der Bewertung der AK-Läsionen bezüglich der Gruppeneinteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt Partielle Abheilung wurde zusätzlich zu den im Statistical Analysis Plan beschriebenen Analysen durchgeführt. Es zeigten sich keine endpunktspezifischen sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Partielle Abheilung als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für partielle Abheilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]
<b>Partielle Abheilungsrate<sup>2</sup> zum primären Auswertungszeitpunkt Woche 8 Ingenolmebutat</b>					
LP0041-1120	147/255 (57,6)	107/247 (43,3)	1,78 [1,25; 2,54]	1,33 [1,11; 1,59]	0,14 [0,06; 0,23]
<b>Weitere Auswertungen</b>					
<b>Kombination A: Woche 8 (eine Behandlung vollständig abgeheilt) und Woche 17 (zwei Behandlungen) Ingenolmebutat</b>					
LP0041-1120	184/255 (72,2)	107/247 (43,3)	3,39 [2,34; 4,92]	1,67 [1,42; 1,96]	0,29 [0,21; 0,37]
<b>Kombination B: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt/zwei Behandlungen)</b>					
LP0041-1120	176/255 (69,0)	107/247 (43,3)	2,91 [2,02; 4,20]	1,59 [1,35; 1,88]	0,26 [0,17; 0,34]

	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]
<b>Kombination C: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt) und Woche 8 Ingenolmebutat (eine Behandlung nicht vollständig abgeheilt)</b>					
LP0041-1120	139/255 (54,5)	107/247 (43,3)	1,57 [1,10; 2,23]	1,26 [1,05; 1,51]	0,11 [0,02; 0,20]
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>2</sup> : alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko					

In der Studie LP0041-1120 zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure bezüglich der Partiellen Abheilungsrate nach fachinformationsgemäßer Anwendung zum primären Auswertungszeitpunkt (RR [95 % KI] von 1,33 [1,11; 1,59]). Dieser signifikante Behandlungsvorteil wurde zu den anderen Auswertungszeitpunkten bestätigt (Tabelle 4-18).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens genau eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

#### 4.3.1.3.1.4 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 4-19: Operationalisierung von prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen

Studie	Operationalisierung
LP0041-1120	<p>Prozentuale Veränderung der Anzahl an Läsionen in der Behandlungsfläche zu Woche 17 für den Behandlungsarm Diclofenac-Hyaluronsäure Gel und zu Woche 8 im Behandlungsarm Ingenolmebutat Gel;</p> <p>Zusätzlich wurden die folgenden Auswertungszeitpunkte für kombinierte Patientengruppen der Ingenolmebutat-Arme betrachtet:</p> <p>A) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8) und der Patienten nach zwei Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklen (Begutachtung zu Woche 17).</p> <p>B) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 17) und der Patienten nach zwei Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklen (Begutachtung zu Woche 17).</p> <p>C) Kombinierte Auswertung der Patienten mit vollständiger Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 17) und der Patienten ohne vollständige Abheilung nach einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus (Begutachtung zu Woche 8).</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.*

Tabelle 4-20: 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	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LP0041-1120	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Endpunkterheber waren bei der Bewertung der AK-Läsionen bezüglich der Gruppeneinteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt Prozentuale Veränderung in der Anzahl der Läsionen wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es zeigten sich keine

endpunktspezifischen sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Prozentuale Veränderung in der Anzahl der Läsionen als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ingenolmebutat			Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>			Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 % KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 % KI]
<b>Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen von Baseline<sup>2</sup> zum primären Auswertungszeitpunkt:</b>								
<b>Woche 8 Ingenolmebutat</b>								
LP0041-1120	255	6,12 (1,26)	-68,07 (2,89)	246	5,96 (1,25)	-56,28 (2,87)	-11,79 [-17,94; -5,63] 0,000	-0,34 [-0,51; -0,16]
<b>Weitere Auswertungen</b>								
<b>Kombination A: Woche 8 (eine Behandlung, vollständig abgeheilt) und Woche 17 (zwei Behandlungen) Ingenolmebutat</b>								
LP0041-1120	255	6,12 (1,26)	-80,40 (2,83)	246	5,96 (1,25)	-57,84 (2,82)	-22,56 [-28,42; -16,71] 0,000	-0,67 [-0,85; -0,49]
<b>Kombination B: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt/zwei Behandlungen)</b>								
LP0041-1120	255	6,12 (1,26)	-77,8 (2,93)	246	5,96 (1,25)	-58,18 (2,91)	-19,62 [-25,49; -13,75] 0,000	-0,57 [-0,75; -0,40]
<b>Kombination C: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt) und Woche 8 Ingenolmebutat (eine Behandlung nicht vollständig abgeheilt)</b>								
LP0041-1120	255	6,12 (1,26)	-65,46 (2,95)	246	5,96 (1,25)	-56,63 (2,93)	-8,83 [-14,93; -2,73] 0,005	-0,25 [-0,43; -0,08]
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g								

Bezüglich der Prozentualen Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen von Baseline zeigte sich in der Studie LP0041-1120 nach fachinformationsgemäßer Anwendung zum primären Auswertungszeitpunkt ein statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht

relevanter Behandlungseffekt von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure (Unterschied in LS-MWD [95 % KI] von  $-11,79$  [ $-17,94$ ;  $-5,63$ ]; Unterschied SMD [95 % KI] von  $-0,34$  [ $-0,51$ ;  $-0,16$ ]). Die weiteren Auswertungszeitpunkte stützen diesen Befund (Tabelle 4-21).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens genau eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

#### 4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
LP0041-1120	Rate an folgenden Ereignissen zu Woche 17 für beide Behandlungsarme: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE) mit und ohne LSR</li> <li>- Schwere UE mit und ohne LSR</li> <li>- Schwerwiegende UE mit und ohne LSR</li> <li>- Therapieabbruch aufgrund von UE</li> <li>- Studienabbruch aufgrund von UE</li> <li>- Gesamtrate LSR (Tag 57) an Anwendungsstelle basierend auf den Lowest Level Terms (LLT) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, v.15.1).</li> <li>- Gesamtrate LSR (Tag 120)</li> <li>- UE nach System Organ Class (SOC) nach MedDRA, v.15.1</li> <li>- UE von besonderem Interesse: LSR</li> </ul>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.*

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LP0041-1120	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Endpunkterheber waren bei der Bewertung Unerwünschter Ereignisse bezüglich der Gruppeneinteilung nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es zeigten sich keine endpunktspezifischen sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LP0041-1120	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		
	n/N (%)	n/N (%)	OR <sup>2</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>2</sup> [95 % KI]
<b>Unerwünschte Ereignisse zur Sicherheitsauswertung</b>					
Jegliche UE <sup>2</sup>	122/247 (49,4)	95/234 (40,6)	1,43 [<1,00; 2,049]	1,22 [<1,00; 1,486]	0,09 [−0,01; 0,177]
Jegliche UE (ohne LSR)	79/247 (32,0)	59/234 (25,2)	1,39 [0,94; 2,08]	1,27 [0,95; 1,69]	0,07 [−0,01; 0,15]
Schwere UE	18/247 (7,3)	12/234 (5,1)	1,45 [0,68; 3,09]	1,42 [0,70; 2,89]	0,02 [−0,02; 0,06]
Schwere UE (ohne LSR)	7/247 (2,8)	8/234 (3,4)	0,82 [0,29; 2,31]	0,83 [0,31; 2,25]	−0,01 [−0,04; 0,03]
Schwerwiegende UE	9/247 (3,6)	10/234 (4,3)	0,85 [0,34; 2,12]	0,85 [0,35; 2,06]	−0,01 [−0,04; 0,03]
Schwerwiegende UE (ohne LSR)	9/247 (3,6)	10/234 (4,3)	0,85 [0,34; 2,12]	0,85 [0,35; 2,06]	−0,01 [−0,04; 0,03]

LP0041-1120	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		
	n/N (%)	n/N (%)	OR <sup>2</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>2</sup> [95 % KI]
Therapieabbruch aufgrund von UE	7/247 (2,8)	19/234 (8,1)	0,33 [0,14; 0,80]	0,35 [0,15; 0,81]	-0,05 [-0,09; -0,01]
Studienabbruch aufgrund von UE	6/247 (2,4)	17/234 (7,3)	0,32 [0,12; 0,82]	0,33 [0,13; 0,83]	-0,05 [-0,09; -0,01]
Gesamtrate LSR (Tag 57)	52/247 (21,1)	39/234 (16,7)	1,33 [0,84; 2,11]	1,26 [0,87; 1,84]	0,04 [-0,03; 0,11]
Gesamtrate LSR (Tag 120)	59/247 (23,9)	45/234 (19,2)	1,32 [0,85; 2,04]	1,24 [0,88; 1,75]	0,05 [-0,03; 0,12]
<b>UE nach SOC zur Sicherheitsauswertung</b>					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3/247 (1,2)	0/234 (0,0)	6,71 [0,34; 130,7]	6,63 [0,34; 127,7]	0,01 [-0,00; 0,03]
Herzerkrankungen	1/247 (0,4)	5/234 (2,1)	0,19 [0,02; 1,61]	0,19 [0,02; 1,61]	-0,02 [-0,04; 0,00]
Augenerkrankungen	15/247 (6,1)	9/234 (3,8)	1,62 [0,69; 3,77]	1,58 [0,70; 3,54]	0,02 [-0,02; 0,06]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6/247 (2,4)	5/234 (2,1)	1,14 [0,34; 3,79]	1,14 [0,35; 3,67]	0,00 [-0,02; 0,03]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	61/247 (24,7)	48/234 (20,5)	1,27 [0,83; 1,95]	1,20 [0,86; 1,68]	0,04 [-0,03; 0,12]
Leber- und Gallenerkrankungen	1/247 (0,4)	0/234 (0,0)	2,85 [0,12; 70,41]	2,84 [0,12; 69,44]	0,00 [-0,01; 0,02]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17/247 (6,9)	12/234 (5,1)	1,37 [0,64; 2,93]	1,34 [0,66; 2,75]	0,02 [-0,02; 0,06]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5/247 (2,0)	9/234 (3,8)	0,52 [0,17; 1,56]	0,53 [0,18; 1,55]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Untersuchungen	0/247 (0,0)	2/234 (0,9)	0,19 [0,01; 3,93]	0,19 [0,01; 3,93]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/247 (0,4)	0/234 (0,0)	2,85 [0,12; 70,41]	2,84 [0,12; 69,44]	0,00 [-0,01; 0,02]
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	8/247 (3,2)	3/234 (1,3)	2,58 [0,68; 9,84]	2,53 [0,68; 9,41]	0,02 [-0,01; 0,05]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17/247 (6,9)	7/234 (3,0)	2,40 [0,98; 5,89]	2,30 [0,97; 5,45]	0,04 [0,00; 0,08]
Erkrankungen des Nervensystems	7/247 (2,8)	3/234 (1,3)	2,25 [0,57; 8,79]	2,21 [0,58; 8,45]	0,02 [-0,01; 0,04]
Psychiatrische Erkrankungen	0/247 (0,0)	1/234 (0,4)	0,31 [0,01; 7,76]	0,32 [0,01; 7,72]	-0,00 [-0,02; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

LP0041-1120	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		
	n/N (%)	n/N (%)	OR <sup>2</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>2</sup> [95 % KI]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/247 (0,4)	0/234 (0,0)	2,85 [0,12; 70,41]	2,84 [0,12; 69,44]	0,00 [-0,01; 0,02]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1/247 (0,4)	0/234 (0,0)	2,85 [0,12; 70,41]	2,84 [0,12; 69,44]	0,00 [-0,01; 0,02]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9/247 (3,6)	2/234 (0,9)	4,39 [0,94; 20,52]	4,26 [0,93; 19,53]	0,03 [0,00; 0,05]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10/247 (4,0)	12/234 (5,1)	0,78 [0,33; 1,84]	0,79 [0,35; 1,79]	-0,01 [-0,05; 0,03]
Chirurgische und medizinische Eingriffe	2/247 (0,8)	1/234 (0,4)	1,90 [0,17; 21,12]	1,89 [0,17; 20,76]	0,00 [-0,01; 0,02]
Gefäßerkrankungen	2/247 (0,8)	5/234 (2,1)	0,37 [0,07; 1,95]	0,38 [0,07; 1,93]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>UE von besonderem Interesse (lokale Hautreaktionen) zur Sicherheitsauswertung</b>					
Alopecia an Anwendungsstelle	0/247 (0,0)	1/234 (0,4)	0,31 [0,01; 7,76]	0,32 [0,01; 7,72]	-0,00 [-0,02; 0,01]
Bluten an Anwendungsstelle	0/247 (0,0)	1/234 (0,4)	0,31 [0,01; 7,76]	0,32 [0,01; 7,72]	-0,00 [-0,02; 0,01]
Brennen an Anwendungsstelle	12/247 (4,9)	4/234 (1,7)	2,94 [0,93; 9,24]	2,84 [0,93; 8,69]	0,03 [-0,00; 0,06]
Kältegefühl an Anwendungsstelle	1/247 (0,4)	0/234 (0,0)	2,85 [0,12; 70,41]	2,84 [0,12; 69,44]	0,00 [-0,01; 0,02]
Dermatitis an Anwendungsstelle	0/247 (0,0)	5/234 (2,1)	0,08 [0,00; 1,53]	0,09 [0,00; 1,55]	-0,02 [-0,04; -0,00]
Desquamation an Anwendungsstelle	0/247 (0,0)	2/234 (0,9)	0,19 [0,01; 3,93]	0,19 [0,01; 3,93]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Absonderung an Anwendungsstelle	1/247 (0,4)	1/234 (0,4)	0,95 [0,06; 15,23]	0,95 [0,06; 15,06]	-0,00 [-0,01; 0,01]
Unbehagen an Anwendungsstelle	1/247 (0,4)	2/234 (0,9)	0,47 [0,04; 5,24]	0,47 [0,04; 5,19]	-0,00 [-0,02; 0,01]
Trockenheit der Anwendungsstelle	1/247 (0,4)	1/234 (0,4)	0,95 [0,06; 15,23]	0,95 [0,06; 15,06]	-0,00 [-0,01; 0,01]
Erosion an Anwendungsstelle	1/247 (0,4)	1/234 (0,4)	0,95 [0,06; 15,23]	0,95 [0,06; 15,06]	-0,00 [-0,01; 0,01]
Erythem an Anwendungsstelle	47/247 (19,0)	27/234 (11,5)	1,80 [1,08; 3,01]	1,65 [1,06; 2,56]	0,07 [0,01; 0,14]
Exkoration an Anwendungsstelle	1/247 (0,4)	1/234 (0,4)	0,95 [0,06; 15,23]	0,95 [0,06; 15,06]	-0,00 [-0,01; 0,01]

LP0041-1120	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		
	n/N (%)	n/N (%)	OR <sup>2</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>2</sup> [95 % KI]
Exfoliation an Anwendungsstelle	6/247 (2,4)	10/234 (4,3)	0,56 [0,20; 1,56]	0,57 [0,21; 1,54]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Fissur an Anwendungsstelle	0/247 (0,0)	1/234 (0,4)	0,31 [0,01; 7,76]	0,32 [0,01; 7,72]	-0,00 [-0,02; 0,01]
Hämorrhagie an Anwendungsstelle	0/247 (0,0)	0/234 (0,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Infektion an Anwendungsstelle	0/247 (0,0)	0/234 (0,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Entzündung an Anwendungsstelle	4/247 (1,6)	4/234 (1,7)	0,95 [0,23; 3,83]	0,95 [0,24; 3,74]	-0,00 [-0,02; 0,02]
Irritation der Anwendungsstelle	1/247 (0,4)	0/234 (0,0)	2,85 [0,12; 70,41]	2,84 [0,12; 69,44]	0,00 [-0,01; 0,02]
Ödem an Anwendungsstelle	7/247 (2,8)	4/234 (1,7)	1,68 [0,48; 5,81]	1,66 [0,49; 5,59]	0,01 [-0,02; 0,04]
Schmerz an Anwendungsstelle	4/247 (1,6)	5/234 (2,1)	0,75 [0,20; 2,84]	0,76 [0,21; 2,79]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Parästhesie an Anwendungsstelle	2/247 (0,8)	0/234 (0,0)	4,78 [0,23; 100,0]	4,74 [0,23; 98,17]	0,01 [-0,01; 0,02]
Pruritus an Anwendungsstelle	5/247 (2,0)	11/234 (4,7)	0,42 [0,14; 1,22]	0,43 [0,15; 1,22]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Pusteln an Anwendungsstelle	0/247 (0,0)	0/234 (0,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Schorf an Anwendungsstelle	20/247 (8,1)	6/234 (2,6)	3,35 [1,32; 8,49]	3,16 [1,29; 7,73]	0,06 [0,02; 0,09]
Bläschen an Anwendungsstelle	11/247 (4,5)	3/234 (1,3)	3,59 [0,99; 13,03]	3,47 [0,98; 12,30]	0,03 [0,00; 0,06]

<sup>1</sup>: Auswertung des Ingenolmebutat- und Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup>: Im Fall, dass 0 oder 100 % der Patienten einer Gruppe mit Ereignis, wurde OR/RR/RD in der Analyse mittels der +0,5 Regel abgeleitet; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten; n. a.: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

In der Studie LP0041-1120 zeigten sich zwischen Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure bezüglich jegliche UE, schwerer und schwerwiegender UE keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Auch der Einschluss/Ausschluss von UEs mit Bezug auf lokale Hautreaktionen an der Anwendungsstelle änderte diesen Befund nicht. Bezüglich lokaler Hautreaktionen zeigten sich, sowohl bei Betrachtung von Tag 57 als auch an Tag 120, keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Der Vergleich bezüglich Therapieabbruch aufgrund von UE (RR [95 % KI] von 0,35 [0,15; 0,81]) und Studienabbruch aufgrund von UE (RR [95 % KI] von 0,33 [0,13; 0,83]) fiel zugunsten von Ingenolmebutat aus. Hinsichtlich UE von besonderem Interesse und UE nach SOC zeigte sich für Ingenolmebutat ein signifikanter

Behandlungsnachteil für Erythem an Anwendungsstelle (RR [95 % KI] von 1,65 [1,06; 2,56]) und für Schorf an Anwendungsstelle (RR [95 % KI] von 3,16 [1,29; 7,73]) (Tabelle 4-24).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens genau eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

#### 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.

*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. 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.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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.*

Um im vorliegenden Modul die geforderten Subgruppenresultate darzustellen, wurden die Subgruppenanalysen post hoc für alle dargestellten Endpunkte und Auswertungszeitpunkte mit den in Tabelle 4-25 dargestellten Subgruppenmerkmalen durchgeführt.

Tabelle 4-25: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Ingenolmebutat

Merkmal	Subgruppen
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre
Geschlecht	männlich; weiblich
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>1</sup> ; I; II; III; IV
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6
<sup>1</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen	

Es wurden keine Effektmaße berechnet, wenn weniger als 10 Ereignisse in beiden Behandlungsarmen auftraten. In diesen Fällen wurden auch keine Interaktions-p-Werte berechnet. Dies war für alle Endpunkte in Tabelle 4-26 der Fall.

Tabelle 4-26: In den Subgruppenanalysen nicht betrachtete Endpunkte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, da in der Analyse der Gesamtpopulation weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind</b>
Tödliche unerwünschte Ereignisse
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Herzerkrankungen
Leber- und Gallenerkrankungen
Untersuchungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Psychiatrische Erkrankungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Chirurgische und medizinische Eingriffe
Gefäßerkrankungen
Alopecia an Anwendungsstelle
Bluten an Anwendungsstelle
Kältegefühl an Anwendungsstelle
Dermatitis an Anwendungsstelle
Desquamation an Anwendungsstelle
Absonderung an Anwendungsstelle
Unbehagen an Anwendungsstelle
Trockenheit der Anwendungsstelle
Erosion an Anwendungsstelle
Exkoration an Anwendungsstelle
Fissur an Anwendungsstelle

<b>Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, da in der Analyse der Gesamtpopulation weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind</b>
Hämorrhagie an Anwendungsstelle
Infektion an Anwendungsstelle
Entzündung an Anwendungsstelle
Irritation der Anwendungsstelle
Schmerz an Anwendungsstelle
Parästhesie an Anwendungsstelle
Pusteln an Anwendungsstelle

Im Folgenden werden zunächst die Interaktionstests pro Endpunkt und Subgruppe dargestellt und anschließend die Ergebnisse der Subgruppenanalysen. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden nur Endpunkte, für die sich ein signifikanter Interaktionstest ergibt ( $p < 0,05$ , entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier 5.0 (IQWiG 2017), in Tabellen dargestellt und beschrieben.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Durchführung einer großen Anzahl von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Dieser Erhöhung des Alpha-Fehlers (falsch positive Aussage, fälschliche Annahme der Nullhypothese) muss normalerweise durch Methoden zur Adjustierung der Multiplizität begegnet werden. Den meisten dieser Methoden ist jedoch gemein, dass sie zu einer mehr oder weniger proportionalen Absenkung des geforderten p-Werts führen, wodurch der Beta-Fehler (falsch negative Aussage, fälschliche Ablehnung der Nullhypothese) erhöht wird. Aus dieser großen Irrtumswahrscheinlichkeit und dem Umstand, dass die Studie nicht für Subgruppenanalysen gepowert war, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und nicht konfirmatorisch zu interpretieren.

#### 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für Vollständige Abheilung – RCT

Tabelle 4-27: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für vollständige Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>Vollständige Abheilungsrate<sup>2</sup> zum primären Auswertungszeitpunkt: Woche 8 Ingenolmebutat</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,8124
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,0361*
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,9838
Geschlecht	männlich; weiblich	0,6788
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>3</sup> ; I; II; III; IV	0,1611

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,1335
<b>Weitere Auswertungen</b>		
<b>Kombination A: Woche 8 (eine Behandlung, vollständig abgeheilt) und Woche 17 (zwei Behandlungen)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,367
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,3088
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,7845
Geschlecht	männlich; weiblich	0,567
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>3</sup> ; I; II; III; IV	0,0493*
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,1712
<b>Kombination B: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt/zwei Behandlungen)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,2319
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,6704
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,9437
Geschlecht	männlich; weiblich	0,3645
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>3</sup> ; I; II; III; IV	0,2206
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,0519
<b>Kombination C: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt) und Woche 8 Ingenolmebutat (eine Behandlung, nicht vollständig abgeheilt)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,757
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,0914
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,6412
Geschlecht	männlich; weiblich	0,4104
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>3</sup> ; I; II; III; IV	0,6935
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,0184*
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>2</sup> : alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt; <sup>3</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; *: signifikanter Interaktionstest		

In der Studie LP0041-1120 zeigte sich bezüglich des Endpunkts Vollständige Abheilungsrate nach fachinformationsgemäßer Anwendung für den primären Auswertungszeitpunkt ein signifikanter Interaktionseffekt für die Subgruppe „Anatomische Region“. Für die weiteren Auswertungszeitpunkte fanden sich signifikante Interaktionseffekte für die Subgruppen „Fitzpatrick Hauttyp“ und „Anzahl der Läsionen bei Baseline“ (Tabelle 4-27).

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für vollständige Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]
<b>Vollständige Abheilungsrate<sup>2</sup> zum primären Auswertungszeitpunkt: Woche 8 Ingenolmebutat</b>					
Anatomische Region					
Gesicht	83/207 (40,1)	49/196 (25,0)	2,01 [1,31; 3,08]	1,60 [1,20; 2,15]	0,15 [0,06; 0,24]
Kopfhaut	5/48 (10,4)	9/51 (17,6)	0,54 [0,17; 1,75]	0,59 [0,21; 1,64]	-0,07 [-0,21; 0,06]
<b>Weitere Auswertungen</b>					
<b>Kombination A: Woche 8 (eine Behandlung, vollständig abgeheilt) und Woche 17 (zwei Behandlungen)</b>					
Fitzpatrick Hauttyp					
0 <sup>3</sup>	-/0 (-)	0/1 (0,0)	n. a.	n. a.	n. a.
I	17/36 (47,2)	10/33 (30,3)	2,06 [0,76; 5,54]	1,56 [0,84; 2,90]	0,17 [-0,06; 0,40]
II	96/181 (53,0)	43/169 (25,4)	3,31 [2,10; 5,20]	2,08 [1,56; 2,79]	0,28 [0,18; 0,37]
III	21/35 (60,0)	5/42 (11,9)	11,10 [3,50; 35,16]	5,04 [2,12; 11,98]	0,48 [0,29; 0,67]
IV	2/3 (66,7)	0/2 (0,0)	n. a.	n. a.	n. a.
<b>Kombination C: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt) und Woche 8 Ingenolmebutat (eine Behandlung, nicht vollständig abgeheilt)</b>					
Anzahl der Läsionen bei Baseline					
<6	36/92 (39,1)	23/97 (23,7)	2,07 [1,10; 3,88]	1,65 [1,06; 2,56]	0,15 [0,02; 0,28]
≥6	31/163 (19,0)	35/150 (23,3)	0,77 [0,45; 1,33]	0,82 [0,53; 1,25]	-0,04 [-0,13; 0,05]
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>2</sup> : alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt; <sup>3</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; *: signifikanter Interaktionstest;					

Bei fachinformationsgemäßer Anwendung im Gesicht zum primären Auswertungszeitpunkt zeigte sich ein signifikanter Behandlungsvorteil von Ingenolmebutat für die vollständige Abheilungsrate (RR [95 % KI] von 1,60 [1,20; 2,15]), welcher bei Anwendung an der Kopfhaut (RR [95 % KI] von 0,59 [0,21; 1,64]) numerisch entgegen gerichtet war (Tabelle 4-28).

Für den weiteren Auswertungszeitpunkt Woche 8 (eine Behandlung) und Woche 17 (zwei Behandlungen) Ingenolmebutat vs. Woche 17 Diclofenac-Hyaluronsäure zeigte sich in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp I ein numerischer Vorteil zugunsten von Ingenolmebutat (RR [95 % KI] von 1,56 [0,84; 2,90]), welcher für die Subgruppen mit Fitzpatrick Hauttyp II (RR [95 % KI] von 2,08 [1,56; 2,79]) und III (RR [95 % KI] von 5,04 [2,12; 11,98]) signifikant war. In den Subgruppen Fitzpatrick Hauttyp 0<sup>13</sup> und IV zeigten sich nicht ausreichend Ereignisse für eine Berechnung von Effektschätzern (Tabelle 4-28).

Für einen weiteren zusätzlicher Auswertungszeitpunkt Woche 17 Ingenolmebutat (eine oder zwei Behandlungen) vs. Woche 17 Diclofenac-Hyaluronsäure zeigte in der Subgruppe < 6 Läsionen bei Baseline einen signifikanten Behandlungsvorteil von Ingenolmebutat auf die Vollständige Abheilungsrate (RR [95 % KI] von 1,65 [1,06; 2,56]) während der Effekt in der Subgruppe mit ≥ 6 Läsionen bei Baseline (RR [95 % KI] von 0,82 [0,53; 1,25]) numerisch entgegen gerichtet war (Tabelle 4-28).

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalyse für Partielle Abheilung – RCT

Tabelle 4-29: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für partielle Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>Partielle Abheilungsrate<sup>2</sup> zum primären Auswertungszeitpunkt: Woche 8 Ingenolmebutat</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,7477
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,0246*
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,7396
Geschlecht	männlich; weiblich	0,3684
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>3</sup> ; I; II; III; IV	0,5082
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,9577
<b>Weitere Auswertungen</b>		
<b>Kombination A: Woche 8 (eine Behandlung, vollständig abgeheilt) und Woche 17 (zwei Behandlungen)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,3892
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,7234
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,6431
Geschlecht	männlich; weiblich	0,7697
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>3</sup> ; I; II; III; IV	0,1238

<sup>13</sup> Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und wurde deshalb als Hauttyp 0 ausgewiesen.

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,4671
<b>Kombination B: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt/zwei Behandlungen)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,4471
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,9827
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,8936
Geschlecht	männlich; weiblich	0,4883
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>3</sup> ; I; II; III; IV	0,3344
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,418
<b>Kombination C: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt) und Woche 8 Ingenolmebutat (eine Behandlung, nicht vollständig abgeheilt)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,8283
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,0517
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,9609
Geschlecht	männlich; weiblich	0,2121
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>3</sup> ; I; II; III; IV	0,7185
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,9925
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>2</sup> : alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt; <sup>3</sup> : Für Studienobjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen * : signifikanter Interaktionstest;		

In der Studie LP0041-1120 zeigte sich bezüglich des Endpunkts Partielle Abheilungsrate nach fachinformationsgemäßer Anwendung für den primären Auswertungszeitpunkt ein signifikanter Interaktionseffekt für die Subgruppe „Anatomische Region“. Für die weiteren Auswertungszeitpunkte ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für partielle Abheilungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]
<b>Partielle Abheilungsrate<sup>2</sup> zum primären Auswertungszeitpunkt: Woche 8 Ingenolmebutat</b>					
Anatomische Region					
Gesicht	133/207 (64,3)	89/196 (45,4)	2,16 [1,45; 3,22]	1,41 [1,18; 1,70]	0,19 [0,09; 0,28]

Merkmal	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]
Kopfhaut	14/48 (29,2)	18/51 (35,3)	0,75 [0,32; 1,76]	0,83 [0,46; 1,47]	-0,06 [-0,24; 0,12]

<sup>1</sup>: Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup>: alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

Nach fachinformationsgemäßer Anwendung von Ingenolmebutat im Gesicht zeigte sich zum primären Auswertungszeitpunkt ein signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Ingenolmebutat bezüglich der Partiellen Abheilungsrate (RR [95 % KI] von 1,41 [1,18; 1,70]). In der Subgruppe mit Anwendung des Wirkstoffes auf der Kopfhaut zeigte sich ein numerisch entgegengerichteter Effekt (RR [95 % KI] von 0,83 [0,46; 1,47]) (Tabelle 4-30).

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen – RCT

Tabelle 4-31: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen<sup>2</sup> zum primären Auswertungszeitpunkt:</b>		
<b>Woche 8 Ingenolmebutat</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,719
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,011*
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,815
Geschlecht	männlich; weiblich	0,200
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>3</sup> ; I; II; III; IV	0,138
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,998
<b>Weitere Auswertungen</b>		
<b>Kombination A: Woche 8 (eine Behandlung, vollständig abgeheilt) und Woche 17 (zwei Behandlungen)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,752
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,143
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,842
Geschlecht	männlich; weiblich	0,234
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>3</sup> ; I; II; III; IV	0,138
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,894

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>Kombination B: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt/zwei Behandlungen)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,681
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,312
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,763
Geschlecht	männlich; weiblich	0,252
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>3</sup> ; I; II; III; IV	0,318
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,976
<b>Kombination C: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt) und Woche 8 Ingenolmebutat (eine Behandlung, nicht vollständig abgeheilt)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,641
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,035*
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,892
Geschlecht	männlich; weiblich	0,209
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>3</sup> ; I; II; III; IV	0,258
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,873
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure-Behandlungsarm zu Woche 17 <sup>2</sup> : alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt; <sup>3</sup> : Für Studienobjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; *: signifikanter Interaktionstest;		

Zum Endpunkt Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen zeigte sich in der Studie LP0041-1120 nach fachinformationsgemäßer Anwendung für den primären Auswertungszeitpunkt ein signifikanter Interaktionseffekt für die Subgruppe Anatomische Region der Anwendung. Dieser Befund bestätigte sich für einen weiteren Auswertungszeitraum (Woche 17 Ingenolmebutat (eine/zwei Behandlungen, zwei Behandlung als nicht abgeheilt gewertet) vs. Woche 17 Diclofenac-Hyaluronsäure) (Tabelle 4-31).

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Ingenolmebutat		Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>			Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	
Studie	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 % KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 % KI]
<b>Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen von Baseline<sup>2</sup> zum primären Auswertungszeitpunkt: Woche 8 Ingenolmebutat</b>								
Anatomische Region								
Gesicht	207	6,00 (1,26)	-72,97 (2,52)	195	5,83 (1,27)	-57,21 (2,59)	-15,76 [-22,87; -8,65]	-0,44 [-0,64; -0,24]
Kopfhaut	48	6,65 (1,12)	-54,42 (4,61)	51	6,45 (1,03)	-59,28 (4,47)	4,86 [-7,90; 17,62]	0,13 [-0,26; 0,53]
<b>Weitere Auswertungen</b>								
<b>Kombination B: Woche 17 Ingenolmebutat (eine Behandlung vollständig abgeheilt/zwei Behandlungen)</b>								
Anatomische Region								
Gesicht	207	6,00 (1,26)	-69,29 (2,51)	195	5,83 (1,27)	-57,23 (2,58)	-12,06 [-19,14; -4,97]	-0,34 [-0,54; -0,14]
Kopfhaut	48	6,65 (1,12)	-54,17 (4,58)	51	6,45 (1,03)	-59,00 (30,54)	5,09 [-7,61; 17,80]	0,14 [-0,25; 0,54]
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluron-säure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : alle Analysen der Studie LP0041-1120 wurden auf dem Full Analysis-Set durchgeführt; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; alle Vergleiche beziehen sich auf die ITT-Population; *: zwei Behandlungen werden als unvollständig abgeheilt gewertet								

Bezüglich der Prozentualen Veränderung der Läsionen zeigte sich bei fachinformationsgemäßer Anwendung von Ingenolmebutat im Gesicht zum primären Auswertungszeitpunkt ein signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Ingenolmebutat mit einem Unterschied der LS-MWD [95 % KI] von -15,76 [-22,87; -8,65]. Hierbei erreichte der Effekt die Schwelle der klinischen Relevanz mit einer SMD [95 % KI] von -0,44 [-0,64; -0,24]. In der Subgruppe mit Anwendung des Wirkstoffes auf der Kopfhaut zeigte sich ein numerisch entgegen gerichteter Effekt (LS-MWD [95 % KI] von 4,86 [-7,90; 17,62]). Die Analysen für den weiteren Auswertungszeitpunkt bestätigte dieses Ergebnis grundsätzlich, erreichte jedoch für die anatomische Region Gesicht keine klinische Relevanz (Tabelle 4-32).

**4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – RCT**

Tabelle 4-33: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>Jegliche Unerwünschte Ereignisse zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,0185*
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,8939
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,1127
Geschlecht	männlich; weiblich	0,1244
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	0,2914
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,1275
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; *: signifikanter Interaktionstest		

In der Studie LP0041-1120 zeigte sich zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Länder ein signifikanter Interaktionseffekt (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Ingenolmebutat	Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]
<b>Jegliche Unerwünschte Ereignisse zum primären Auswertungszeitpunkt: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>					
Länder					
Deutschland	54/124 (43,5)	55/119 (46,2)	0,90 [0,54; 1,49]	0,94 [0,71; 1,25]	-0,03 [-0,15; 0,10]
Großbritannien	47/74 (63,5)	32/70 (45,7)	2,07 [1,06; 4,03]	1,39 [1,02; 1,89]	0,18 [0,02; 0,34]
Spanien	21/49 (42,9)	8/45 (17,8)	3,47 [1,34; 8,98]	2,41 [1,19; 4,89]	0,25 [0,07; 0,43]
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko					

Für jegliche Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung zeigte sich für Teilnehmer in Großbritannien (RR [95 % KI] von 1,39 [1,02; 1,89]) und Spanien (RR [95 %

KI] von 2,41 [1,19; 4,89]) ein signifikant höheres Risiko für Patienten im Ingenolmebutat-Behandlungsarm, während in Deutschland (RR [95 % KI] von 0,94 [0,71; 1,25]) der Effekt entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant war (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-35: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse (ohne LSR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>Jegliche Unerwünschte Ereignisse (ohne LSR) zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,3268
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,8169
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,1228
Geschlecht	männlich; weiblich	0,2196
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>1</sup> ; I; II; III; IV	0,319
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,3151
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>1</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; *: signifikanter Interaktionstest		

In der Studie LP0041-1120 zeigte sich zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für jegliche unerwünschte Ereignisse ohne LSR kein signifikanter Interaktionseffekt in den Subgruppen (Tabelle 4-35).

Tabelle 4-36: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für schwere UE und schwere UE (ohne LSR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>Schwere UE und Schwere UE (ohne LSR) zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Schwere UE		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
Schwere UE (ohne LSR)		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für schwere unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse ohne LSR keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-37 Interaktionstest der Subgruppenanalysen für schwerwiegende UE und Schwerwiegende UE (ohne LSR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>Schwerwiegende UE und Schwerwiegende UE (ohne LSR) zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Schwerwiegende UE		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,5465
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
Schwerwiegende UE (ohne LSR)		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 zeigte sich zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für schwerwiegende UE kein signifikanter Interaktionseffekt. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne LSR konnten keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-37).

Tabelle 4-38: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Groß-britannien, Spanien	0,4888
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 zeigte sich zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, kein signifikanter Interaktionseffekt in den Subgruppen (Tabelle 4-38).

Tabelle 4-39: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für UE, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>UE, die zum Studienabbruch führten zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen, keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-40: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Lokale Hautreaktion (Tag 57) und Lokale Hautreaktion (Tag 120) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>Lokale Hautreaktion (Tag 57) und Lokale Hautreaktion (Tag 120) zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Lokale Hautreaktion (Tag 57)		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,055
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,3286
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,6883
Geschlecht	männlich; weiblich	0,2509
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	0,343
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,3052
Lokale Hautreaktion (Tag 120)		

Merkmals	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,1298
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,7382
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,4988
Geschlecht	männlich; weiblich	0,204
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	0,2041
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,4774
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für lokale Hautreaktionen, sowohl bei Betrachtung von Tag 57 als auch an Tag 120, in den Subgruppen keine signifikanten Interaktionseffekte bestimmt werden (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-41: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmals	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>Augenerkrankungen zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Augenerkrankungen keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-42: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-42).

Tabelle 4-43: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,2201
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,7969
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,4679
Geschlecht	männlich; weiblich	0,1806
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	0,2026
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,4174
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen		

In der Studie LP0041-1120 zeigten sich zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in den Subgruppen keine signifikanten Interaktionseffekte (Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,9954
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	0,4532
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 zeigten sich zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Subgruppen keine signifikanten Interaktionseffekte (Tabelle 4-44).

Tabelle 4-45: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a

Merkmals	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-45).

Tabelle 4-46: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmals	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
<b>Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse -Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-46).

Tabelle 4-47: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,3881
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 zeigten sich zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in den Subgruppen keine signifikanten Interaktionseffekte (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-48: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0		

Merkmals	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Erkrankungen des Nervensystems keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-48).

Tabelle 4-49: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmals	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Erkrankungen der Atemwege keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-49).

Tabelle 4-50: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,701
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 zeigten sich zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in den Subgruppen keine signifikanten Interaktionseffekte (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-51: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Brennen an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>Brennen an Anwendungsstelle zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Brennen an Anwendungsstelle keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-52: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Erythem an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>Erythem an Anwendungsstelle zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,1954
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	0,5672
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	0,5049
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	0,9785
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	0,6257
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 zeigten sich zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Erythem an Anwendungsstelle in den Subgruppen keine signifikanten Interaktionseffekte (Tabelle 4-52).

Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Exfoliation an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>Exfoliation an Anwendungsstelle zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0		

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Exfoliation an Anwendungsstelle keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-54: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Ödem an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>Ödem an Anwendungsstelle zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Ödem an Anwendungsstelle keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Pruritus an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>Pruritus an Anwendungsstelle zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Pruritus an Anwendungsstelle keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-55).

Tabelle 4-56: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Schorf an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Merkmal</b>	<b>Subgruppen</b>	<b>Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure<sup>1</sup></b>
<b>Schorf an Anwendungsstelle zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	0,8539
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 zeigten sich zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Schorf an Anwendungsstelle in den Subgruppen keine signifikanten Interaktionseffekte (Tabelle 4-56).

Tabelle 4-57: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Bläschen an Anwendungsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup>
<b>Bläschen an Anwendungsstelle zur Sicherheitsauswertung: Woche 17 Ingenolmebutat (Sicherheitsanalyse Set)</b>		
Länder	Deutschland, Großbritannien, Spanien	a
Anatomische Region	Gesicht; Kopfhaut	a
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a
Fitzpatrick Hauttyp	0 <sup>2</sup> ; I; II; III; IV	a
Anzahl der Läsionen bei Baseline	<6; ≥6	a
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und deshalb wird als Hauttyp 0 ausgewiesen; a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen		

In der Studie LP0041-1120 konnten zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung für Bläschen an Anwendungsstelle keine Interaktionstests berechnet werden, da für mindestens eine Subgruppe weniger als 10 Ereignisse eingetreten waren und keine Effektschätzer vorlagen (Tabelle 4-57).

#### 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.*

Der patientenrelevante Zusatznutzen von Ingenolmebutat Gel gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure Gel wurde im direkten Vergleich auf Grundlage einer randomisierten kontrollierten Studie (LP0041-1120) bewertet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene und auf Endpunktebene für alle Endpunkte wurde als niedrig eingestuft. Im Folgenden werden die zusammenfassenden Ergebnisse angeführt.

**Mortalität**

Über eine Studiendauer von 17 Wochen traten keine tödlichen Ereignisse im Studienarm Ingenolmebutat auf, während zwei tödliche Ereignisse im Studienarm Diclofenac-Hyaluronsäure registriert wurden. Hinsichtlich tödlicher UE (RR [95 % KI] von 0,19 [0,01; 3,93]) zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure (Tabelle 4-12).

**Vollständige Abheilungsrate**

Bezüglich der Vollständigen Abheilungsrate in der Studie LP0041-1120 zeigte sich zum primären Auswertungszeitpunkt nach fachinformationsgemäßer Anwendung ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure (RR [95 % KI] von 1,47 [1,11; 1,95]). Die weiteren Auswertungszeitpunkte stützen diesen Befund (Tabelle 4-15).

**Partielle Abheilungsrate**

Bezüglich der Partiellen Abheilungsrate zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure nach fachinformationsgemäßer Anwendung zum primären Auswertungszeitpunkt (RR [95 % KI] von 1,33 [1,11; 1,59]). Die weiteren Auswertungszeitpunkte stützen diesen Befund (Tabelle 4-18).

**Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen**

Bezüglich der Prozentualen Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen von Baseline zeigte sich nach fachinformationsgemäßer Anwendung zum primären Auswertungszeitpunkt ein statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure (Unterschied in LS-MWD [95 % KI] von -11,79 [-17,94; -5,63]; Unterschied SMD [95 % KI] von -0,34 [-0,51; -0,16]). Die weiteren Auswertungszeitpunkte stützen diesen Befund (Tabelle 4-21).

**Unerwünschte Ereignisse (UE)**

In der Studie LP0041-1120 zeigten sich zwischen Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure bezüglich jegliche UE, schwerer und schwerwiegender UE keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Auch der Einschluss/Ausschluss von UEs mit Bezug auf lokale Hautreaktionen an der Anwendungsstelle änderte diesen Befund nicht. Bezüglich lokaler Hautreaktionen zeigten sich, sowohl bei Betrachtung von Tag 57 als auch an Tag 120, keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Der Vergleich bezüglich Therapieabbruch aufgrund von UE (RR [95 % KI] von 0,35 [0,15; 0,81]) und Studienabbruch aufgrund von UE (RR [95 % KI] von 0,33 [0,13; 0,83]) viel zugunsten von Ingenolmebutat aus. Hinsichtlich UE von besonderem Interesse und UE nach SOC zeigte sich für Ingenolmebutat ein signifikanter Behandlungsnachteil für Erythem an Anwendungsstelle (RR [95 % KI] von 1,65 [1,06; 2,56]) und für Schorf an Anwendungsstelle (RR [95 % KI] von 3,16 [1,29; 7,73]) (Tabelle 4-24).

### **Subgruppeneffekte**

Im Folgenden werden nur Subgruppen diskutiert, für die signifikante Interaktionstests zwischen Subgruppenmerkmal und Endpunkt auftraten. Die genannten Effekte werden als nicht maßgeblich bzgl. der Schlussfolgerungen eingestuft.

#### ***Vollständige Abheilungsrate***

Bei fachinformationsgemäßer Anwendung im Gesicht zum primären Auswertungszeitpunkt zeigte sich ein signifikanter Behandlungsvorteil von Ingenolmebutat für die vollständige Abheilungsrate (RR [95 % KI] von 1,60 [1,20; 2,15]), welcher bei Anwendung an der Kopfhaut (RR [95 % KI] von 0,59 [0,21; 1,64]) numerisch entgegen gerichtet war (Tabelle 4-28).

Zu einem weiteren Auswertungszeitpunkt (Woche 8 (eine Behandlung vollständig abgeheilt) und Woche 17 (zwei Behandlungen) Ingenolmebutat vs. Woche 17 Diclofenac-Hyaluronsäure) zeigte sich in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp I ein numerischer Vorteil zugunsten von Ingenolmebutat (RR [95 % KI] von 1,56 [0,84; 2,90]), welcher für die Subgruppen mit Fitzpatrick Hauttyp II (RR [95 % KI] von 2,08 [1,56; 2,79]) und III (RR [95 % KI] von 5,04 [2,12; 11,98]) signifikant war. In den Subgruppen Fitzpatrick Hauttyp 0/14 und IV zeigten sich nicht ausreichend Ereignisse für eine Berechnung von Effektschätzern.

Ein anderer zusätzlicher Auswertungszeitpunkt (Woche 17 Ingenolmebutat (eine oder zwei Behandlungen) vs. Woche 17 Diclofenac-Hyaluronsäure) zeigte in der Subgruppe < 6 Läsionen bei Baseline einen signifikanten Behandlungsvorteil von Ingenolmebutat auf die Vollständige Abheilungsrate (RR [95 % KI] von 1,65 [1,06; 2,56]) während der Effekt in der Subgruppe mit  $\geq 6$  Läsionen bei Baseline (RR [95 % KI] von 0,82 [0,53; 1,25]) numerisch entgegen gerichtet war (Tabelle 4-28).

#### ***Partielle Abheilung***

Nach fachinformationsgemäßer Anwendung von Ingenolmebutat im Gesicht zeigte sich zum primären Auswertungszeitpunkt ein signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Ingenolmebutat bezüglich der Partiellen Abheilungsrate (RR [95 % KI] von 1,41 [1,18; 1,70]). In der Subgruppe mit Anwendung des Wirkstoffes auf der Kopfhaut zeigte sich ein numerisch entgegen gerichteter Effekt (RR [95 % KI] von 0,83 [0,46; 1,47]) (Tabelle 4-30).

#### ***Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen***

Bezüglich der Prozentualen Veränderung der Läsionen zeigte sich bei fachinformationsgemäßer Anwendung von Ingenolmebutat im Gesicht zum primären Auswertungszeitpunkt ein signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure mit einem Unterschied der LS-MWD [95 % KI] von -15,76 [-22,87; -8,65]. Hierbei erreichte der Effekt die Schwelle der klinischen Relevanz mit einer SMD [95 % KI] von -0,44 [-0,64; -0,24]. In der Subgruppe mit Anwendung des Wirkstoffes auf der Kopfhaut zeigte sich ein numerisch entgegen gerichteter Effekt (LS-MWD [95 % KI] von 4,86 [-7,90;

---

<sup>14</sup> Für Studiensubjekt 5209 im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm fand keine Bestimmung des Hauttyps statt und wurde deshalb als Hauttyp 0 ausgewiesen

17,62]). Der weitere Auswertungszeitpunkt bestätigte dieses Ergebnis grundsätzlich, erreichte jedoch für die anatomische Region Gesicht keine klinische Relevanz (Tabelle 4-32).

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Für jegliche Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der Sicherheitsauswertung zeigte sich für Teilnehmer in Großbritannien (RR [95 % KI] von 1,39 [1,02; 1,89]) und Spanien (RR [95 % KI] von 2,41 [1,19; 4,89]) ein signifikant höheres Risiko für Patienten im Ingenolmebutat Behandlungsarm, während in Deutschland (RR [95 % KI] von 0,94 [0,71; 1,25]) der Effekt entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant war (Tabelle 4-34).

## **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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### **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.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 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 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

*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 der üblichen 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.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **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.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 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.

##### 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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurde keine nicht randomisierte Studie verwendet.

##### 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.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.*

Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es wurde keine nicht randomisierte Studie verwendet.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Es wurde keine nicht randomisierte Studie verwendet.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine nicht randomisierte Studie verwendet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **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.***

Es wurde keine nicht randomisierte Studie verwendet.

#### **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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

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.**

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

#### **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 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte 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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

*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. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 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.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

#### **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.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

### **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.*

Für einen direkten Vergleich von Ingenolmebutat Gel 0,015% (Picato®) zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel 3 % (Solaraze®) konnte die RCT LP0041-1120 identifiziert werden. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, open-label, aktiv-kontrollierte Studie mit parallelen Gruppen, deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die vorliegende Studie LP0041-1120 entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO (G-BA 2018). Sie wird somit für den Nachweis des Zusatznutzens von Ingenolmebutat herangezogen.

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse hoch. 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.

Zusammengefasst ist die Aussagekraft der Nachweise für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen/ nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen hoch.

#### **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. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. 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 im direkten Vergleich betrachteten Endpunkte sind alle als valide und patientenrelevant anzusehen und die Aussagekraft der Nachweise ist als hoch zu klassifizieren (siehe Abschnitt 4.4.1). Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis klassifiziert.

Für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure wurde für die Wirksamkeitsanalyse der primäre Auswertungszeitraum anhand der fachinformationsgemäßen Anwendung (Woche 8 Ingenolmebutat vs. Woche 17 Diclofenac-Hyaluronsäure) und für die Sicherheitsanalyse der Auswertungszeitraum zu Woche 17 für beide Behandlungen herangezogen. Die Bewertung des Zusatznutzens und die patientenrelevante Bedeutung wurden, unter Berücksichtigung des Schweregrads des jeweiligen Ereignisses, gemäß AM-NutzenV bewertet (Tabelle 4-67). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkte RCT	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup> Effektschätzer [95 %KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
<b>Wirksamkeitsanalyse zum primären Auswertungszeitpunkt: Woche 8 Ingenolmebutat</b>		
<b>Morbidität</b>		
Vollständige Abheilung	RR [95% KI]: 1,47 [1,11; 1,95]	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Partielle Abheilung	RR [95% KI]: 1,33 [1,11; 1,59]	Hinweis auf geringen ZN
Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen	LS-MWD [95% KI]: -11,79 [-17,94; -5,63] SMD [95% KI]: -0,34 [-0,51; -0,16]	ZN nicht nachgewiesen
<b>Sicherheitsanalyse zu Woche 17 Ingenolmebutat: Mortalität</b>		
Tödliche UE	RR [95% KI]: 0,19 [0,01; 3,93]	ZN nicht nachgewiesen
<b>Sicherheitsanalyse zu Woche 17 Ingenolmebutat: Verbesserung der Verträglichkeit</b>		
Jegliche UE <sup>2</sup>	RR [95% KI]: 1,22 [<1,00; 2,05]	ZN nicht nachgewiesen
Jegliche UE (ohne LSR)	RR [95% KI]: 1,27 [0,95; 1,69]	ZN nicht nachgewiesen
Schwere UE	RR [95% KI]: 1,42 [0,70; 2,89]	ZN nicht nachgewiesen
Schwere UE (ohne LSR)	RR [95% KI]: 0,83 [0,31; 2,25]	ZN nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE	RR [95% KI]: 0,85 [0,35; 2,06]	ZN nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE (ohne LSR)	RR [95% KI]: 0,85 [0,35; 2,06]	ZN nicht nachgewiesen
Therapieabbruch aufgrund von UE	RR [95% KI]: 0,35 [0,15; 0,81]	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Studienabbruch aufgrund von UE	RR [95% KI]: 0,33 [0,13; 0,83]	Hinweis auf beträchtlichen ZN
Gesamtrate LSR (Tag 57)	RR [95% KI]: 1,26 [0,87; 1,84]	ZN nicht nachgewiesen
Gesamtrate LSR (Tag 120)	RR [95% KI]: 1,24 [0,88; 1,75]	ZN nicht nachgewiesen

Endpunkte RCT	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup> Effektschätzer [95 %KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
<b>UE von besonderem Interesse: Lokale Hautreaktionen</b>		
Alopecia an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,32 [0,01; 7,72]	ZN nicht nachgewiesen
Bluten an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,32 [0,01; 7,72]	ZN nicht nachgewiesen
Brennen an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 2,84 [0,93; 8,69]	ZN nicht nachgewiesen
Kältegefühl an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Dermatitis an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,09 [0,00; 1,55]	ZN nicht nachgewiesen
Desquamation an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,19 [0,01; 3,93]	ZN nicht nachgewiesen
Absonderung an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,06; 15,06]	ZN nicht nachgewiesen
Unbehagen an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,47 [0,04; 5,19]	ZN nicht nachgewiesen
Trockenheit der Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,06; 15,06]	ZN nicht nachgewiesen
Erosion an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,06; 15,06]	ZN nicht nachgewiesen
Erythem an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 1,65 [1,06; 2,56]	ZN nicht nachgewiesen
Exkoration an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,06; 15,06]	ZN nicht nachgewiesen
Exfoliation an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,57 [0,21; 1,54]	ZN nicht nachgewiesen
Fissur an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,32 [0,01; 7,72]	ZN nicht nachgewiesen
Hämorrhagie an Anwendungsstelle	n. a.	ZN nicht nachgewiesen
Infektion an Anwendungsstelle	n. a.	ZN nicht nachgewiesen
Entzündung an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,95 [0,24; 3,74]	ZN nicht nachgewiesen
Irritation der Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Ödem an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 1,66 [0,49; 5,59]	ZN nicht nachgewiesen
Schmerz an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,76 [0,21; 2,79]	ZN nicht nachgewiesen
Parästhesie an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 4,74 [0,23; 98,17]	ZN nicht nachgewiesen
Pruritus an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 0,43 [0,15; 1,22]	ZN nicht nachgewiesen
Pusteln an Anwendungsstelle	n. a.	ZN nicht nachgewiesen
Schorf an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 3,16 [1,29; 7,73]	Hinweis auf Schaden mit Ausmaß beträchtlich
Bläschen an Anwendungsstelle	RR [95% KI]: 3,47 [0,98; 12,30]	ZN nicht nachgewiesen
<b>UE nach SOC</b>		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR [95% KI]: 6,63 [0,34; 127,7]	ZN nicht nachgewiesen
Herzerkrankungen	RR [95% KI]: 0,19 [0,02; 1,61]	ZN nicht nachgewiesen
Augenerkrankungen	RR [95% KI]: 1,58 [0,70; 3,54]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR [95% KI]: 1,14 [0,35; 3,67]	ZN nicht nachgewiesen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR [95% KI]: 1,20 [0,86; 1,68]	ZN nicht nachgewiesen
Leber- und Gallenerkrankungen	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen

Endpunkte RCT	Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure <sup>1</sup> Effektschätzer [95 %KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR [95% KI]: 1,34 [0,66; 2,75]	ZN nicht nachgewiesen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RR [95% KI]: 0,53 [0,18; 1,55]	ZN nicht nachgewiesen
Untersuchungen	RR [95% KI]: 0,19 [0,01; 3,93]	ZN nicht nachgewiesen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	RR [95% KI]: 2,53 [0,68; 9,41]	ZN nicht nachgewiesen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	RR [95% KI]: 2,30 [0,97; 5,45]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen des Nervensystems	RR [95% KI]: 2,21 [0,58; 8,45]	ZN nicht nachgewiesen
Psychiatrische Erkrankungen	RR [95% KI]: 0,32 [0,01; 7,72]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	RR [95% KI]: 2,84 [0,12; 69,44]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR [95% KI]: 4,26 [0,93; 19,53]	ZN nicht nachgewiesen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	RR [95% KI]: 0,79 [0,35; 1,79]	ZN nicht nachgewiesen
Chirurgische und medizinische Eingriffe	RR [95% KI]: 1,89 [0,17; 20,76]	ZN nicht nachgewiesen
Gefäßerkrankungen	RR [95% KI]: 0,38 [0,07; 1,93]	ZN nicht nachgewiesen
<sup>1</sup> : Auswertung des Diclofenac-Hyaluronsäure Behandlungsarm zu Woche 17; <sup>2</sup> : Wert bei Angabe von drei Dezimalstellen nach dem Komma (RR: 1,217 [0,996; 2,049]); <sup>3</sup> : LSR: Lokale Hautreaktion (englisch: <i>local skin reactions</i> ); UE: unerwünschtes Ereignis; RR: Relatives Risiko; 95% KI: 95% Konfidenzintervall; n. a.: nicht auswertbar; SOC: System Organ Class		

### Verlängerung des Überlebens (Mortalität):

Für den Endpunkt tödliche UE zeigte sich in der Studie LP0041-1120 kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure. Damit ist für den Endpunkt Mortalität kein Zusatznutzen belegt.

### Verbesserung des Gesundheitszustandes:

In der Studie LP0041-1120 wurde für die Wirksamkeitsendpunkte vollständige Abheilung bzw. partielle Abheilung ein jeweils signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure) zugunsten von Ingenolmebutat festgestellt (RR [95% KI]: 1,47 [1,11; 1,95] bzw. RR [95% KI]: 1,33 [1,11; 1,59]).

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung in der Anzahl der nicht-HK/HT AK Läsionen wurde kein Zusatznutzen nachgewiesen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure bei krankheitsbedingten Symptomen** auf Basis der Responsekriterien Vollständige Abheilung und Partielle Abheilung.

### **Verbesserung der Verträglichkeit**

In der Auswertung der Sicherheitsdaten der Studie LP0041-1120 wurden weniger Therapieabbrüche aufgrund von UE mit RR [95 % KI] von 0,35 [0,15; 0,81] und weniger Studienabbrüche aufgrund von UE mit RR [95% KI]: 0,33 [0,13; 0,83]) festgestellt. Beides bedeutet einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dem steht ein Hinweis auf einen Schaden mit beträchtlichem Ausmaß für den Endpunkt Schorf an Anwendungsstelle mit RR [95% KI]: 3,16 [1,29; 7,73]) gegenüber. Dieses Ereignis ist gut behandelbar.

Für alle weiteren Endpunkte der Sicherheit ist kein Zusatznutzen nachgewiesen.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure bei der Verträglichkeit** auf Basis der Endpunkte Therapieabbruch aufgrund von UE und Studienabbruch aufgrund von UE unter Berücksichtigung des Endpunkts Schorf an der Anwendungsstelle.

### **Subgruppenanalysen**

Der Zusatznutzen wurde ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet. Die durchgeführten Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigten bei allen oben genannten Endpunkten nur vereinzelt signifikante Interaktionstests. Die Ergebnisse waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Daneben gab es einige Zufallsbefunde, die nicht konsistent innerhalb ähnlicher Endpunktkategorien eine Interaktion zeigten. Auch gibt es hier keine medizinische Rationale für von der Gesamtpopulation abweichende Ergebnisse für einzelne Subgruppen von Patienten. Diese Befunde werden somit als nicht maßgebend bzgl. der Schlussfolgerung eingestuft und der Zusatznutzen wird von den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet.

### **Zusammenfassung des Zusatznutzens**

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ingenolmebutat bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen, da es sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure (3 %) um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.

#### **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 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen/ nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen	Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)

#### 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.*

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich vorgelegt wird.

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

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte 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.*

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt werden.

##### 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 zutreffend.

##### 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<sup>15</sup>, Molenberghs 2010<sup>16</sup>). 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<sup>17</sup>) 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<sup>18</sup>) 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

*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 zutreffend.

---

<sup>15</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>18</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 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 Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie4.6	Studienregistereinträge	Studienberichte	Publikationen
LP0041-1120	clinicaltrials.gov 2017; EU-Clinical Trials Register 0000; PharmNet.Bund 0000; WHO ICTRP 2016, 2017, 2018	LEO Pharma 2016	NCT02406014 2015; Stockfleth et al. 2018

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ackerman A. B. und Mones, J. M. 2006. *Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma*. British Journal of Dermatology 155 (1), S. 9–22.
2. Berg D. und Otley, C. C. 2002. *Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management*. Journal of the American Academy of Dermatology 47 (1), S. 1–17.
3. Berman B., Amini S., Valins W. und Block, S. 2009. *Pharmacotherapy of actinic keratosis*. Expert Opinion on Pharmacotherapy 10 (18), S. 3015–3031.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, abgerufen am: 05.07.2018.
5. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2011. *Medical Review(s) Application number: 202833Orig1s000*. Verfügbar unter: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202833Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202833Orig1s000MedR.pdf), abgerufen am: 28.09.2016.
6. clinicaltrials.gov 2017. *Efficacy and Safety of Ingenol Mebutate Gel 0.015% Compared to Diclofenac Sodium Gel 3% in Subjects With Actinic Keratoses on the Face or Scalp*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02406014?term=lp0041-1120&rank=1>, abgerufen am: 26.06.2018.
7. Cockerell C. J. 2003. *Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis*. British Journal of Dermatology 149 Suppl 66 (0007-0963 (Linking)), S. 34–36.
8. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) 2011. *Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X (Gültigkeit verlängert bis 05.12.2016)*. Verfügbar unter: [http://www.escf-network.eu/fileadmin/user\\_upload/Files/Leitlinie\\_AK\\_K5\\_Ds.pdf](http://www.escf-network.eu/fileadmin/user_upload/Files/Leitlinie_AK_K5_Ds.pdf), abgerufen am: 14.02.2018.

9. Dodson J. M., DeSpain J., Hewett J. E. und Clark, D. P. 1991. *Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective.* Archives of Dermatology 127 (7), S. 1029–1031.
10. English D. R., Armstrong B. K., Kricke A., Winter M. G., Heenan P. J. und Randell, P. L. 1998. *Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study.* International Journal of Cancer 76 (5), S. 628–634.
11. EU-Clinical Trials Register 0000. *Efficacy and safety of ingenol mebutate gel 0.015% compared to diclofenac sodium gel 3% in subjects with actinic keratoses on the face or scalp.: 2014-003218-98. LP0041-1120.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=lp0041-1120>, abgerufen am: 26.06.2018.
12. European Dermatology Forum (EDF) 2010. *Guideline on Actinic Keratoses.* Verfügbar unter: [http://www.ensas.ee/docs/management\\_of\\_actinic\\_keratoses.pdf](http://www.ensas.ee/docs/management_of_actinic_keratoses.pdf), abgerufen am: 28.09.2016.
13. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Rapporteur and co-rapporteur day 150 joint response assessment report Overview,*
14. Feldman S. R. und Fleischer, A. B. 2011. *Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications.* Cutis 87 (4), S. 201–207.
15. Fuchs A. und Marmur, E. 2007. *The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma.* American Society for Dermatologic Surgery 33 (9), S. 1099–1101.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012a. *Beratung gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-002 (Ingenolmebutat) Aktualisierung des Anwendungsgebiets,*
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012b. *Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-002 Ingenolmebutat zur topischen Behandlung von aktinischen Keratosen bei Erwachsenen,*
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-065 Ingenolmebutat,*
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18.Dezember 2008: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 16. März 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1 in Kraft getreten am 5. Juli 2018.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO\\_2018-03-16\\_iK-2018-07-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf), abgerufen am: 13.02.2018.
20. Glogau R. G. 2000. *The risk of progression to invasive disease.* The Journal of the American Academy of Dermatology 42 (1 Pt 2), S. 23–24.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017.* Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf), abgerufen am: 13.02.2018.

22. Ko C. J. 2010. *Actinic keratosis: facts and controversies*. Clinics in Dermatology 28 (3), S. 249–253.
23. LEO Pharma 2016. *LP0041-1120 Studienbericht. Data on file.*,
24. LEO Pharma 2017a. *Fachinformation Picato® 150 Mikrogramm/g Gel (Stand Juli 2017)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014363>, abgerufen am: 25.06.2018.
25. LEO Pharma 2017b. *Fachinformation Picato® 500 Mikrogramm/g Gel (Stand Juli 2017)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014364>, abgerufen am: 25.06.2018.
26. Marks R., Rennie G. und Selwood, T. S. 1988. *The relationship of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas to solar keratoses*. Archives of Dermatology 124 (7), S. 1039–1042.
27. Mittelbronn M. A., Mullins D. L., Ramos-Caro F. A. und Flowers, F. P. 1998. *Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma*. International journal of dermatology 37 (9), S. 677–681.
28. NCT02406014 2015. *Efficacy and Safety of Ingenol Mebutate Gel 0.015% Compared to Diclofenac Sodium Gel 3% in Subjects With Actinic Keratoses on the Face or Scalp*. Verfügbar unter: <https://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.31.1b/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37e8c6114a63cc85fea091569733d724da3fe06016342e1f180a38bcd6f788a3a78c00b1331bac286013b9869ae2a22aa61124ab2c67834ce69dd013ed9ae0260f1a3fd6e72520f5b4e57430ffe58eee5cc31f46f9d3f4178ab89bce93cb3fc88d309a8be9c8cdc1ac83967be9987684077e26dac7b4e7d0296bcff02bf2b1aa5bd1b39ddb1a12d2af7acba46c45ef6103249a1465987e26c8c25399ea42918f20304dd81a2c4e2777dc0de7d7c6d8b2d0a2b611c9351e5612938a62ed27ff33eb868b00c290c987c356001f6685edabfff63e4b8d0e09779c4319c70fb245d244ce89c0727209786e02ce487ea06a3aa684ef847dfcf6925cebe896d399dfa837032c62f3cb54198ecb4e6e3f006514afa0dfa7ecbc5f9ee29fd8c84640cd1be7454a15578955dd64c441da8b595f9733b78>, abgerufen am: 13.07.2018.
29. PharmNet.Bund 0000. *Efficacy and safety of ingenol mebutate gel 0.015% compared to diclofenac sodium gel 3% in subjects with actinic keratoses on the face or scalp*. Verfügbar unter: [https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_\\_DEFANCHOR\\_\\_](https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__), abgerufen am: 26.06.2018.
30. Salasche S. J. 2000. *Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma*. Journal of the American Academy of Dermatology 42 (1 Pt 2), S. 4–7.
31. Samorano L. P., Torezan L. A. und Sanches, J. A. 2015. *Evaluation of the tolerability and safety of a 0.015% ingenol mebutate gel compared to 5% 5-fluorouracil cream for the treatment of facial actinic keratosis: a prospective randomized trial*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 29 (9), S. 1822–1827.
32. Stockfleth E., Ferrandiz C., Grob J. J., Leigh I., Pehamberger H. und Kerl, H. 2008. *Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus*. The European Journal of Dermatology 18 (6), S. 651–659.
33. Stockfleth E., Harwood C. A., Serra-Guillén C., Larsson T., Oesterdal M. L. und Skov, T. 2018. *Phase IV head-to-head randomized controlled trial comparing ingenol mebutate 0.015% gel with diclofenac sodium 3% gel for the treatment of actinic keratosis on the face or scalp*. The British journal of dermatology 178 (2), S. 433–442.

34. WHO ICTRP 2016. *Efficacy and Safety of Ingenol Mebutate Gel 0.015% Compared to Diclofenac Sodium Gel 3% in Subjects With Actinic Keratoses on the Face or Scalp: EUCTR2014-003218-98-DE*. Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003218-98-DE>,  
abgerufen am: 26.06.2018.
35. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety of Ingenol Mebutate Gel 0.015% Compared to Diclofenac Sodium Gel 3% in Subjects With Actinic Keratoses on the Face or Scalp: NCT02406014*. Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406014>, abgerufen am:  
26.06.2018.
36. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Ingenol Mebutate Gel 0.015% Compared to Diclofenac Sodium Gel 3% in Subjects With Actinic Keratoses on the Face or Scalp: DRKS00009525*. Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009525>, abgerufen am:  
26.06.2018.
37. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes, R. Brian 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. 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. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>19</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>19</sup> 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. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-69: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	25.06.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2018 Week 26	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- <i>Strategy minimizing Difference between Sensitivity and Specificity</i> (Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp actinic keratosis/	6303
2	((actinic or solar or senile) adj3 (keratos* or hyperkeratos*)).af.	7490
3	(keratoma* senil* or keratos* senil* or keratos* solar*).af.	55
4	1 or 2 or 3	7498
5	(Ingenol*mebutat* or Ingenol* mebutat*).af.	585
6	exp ingenol/ or exp ingenol mebutate/	721
7	PEP005.af.	61
8	PEP-005.af.	64
9	"PEP 005".af.	64
10	(Ingenol*angelat* or 3-Angeloylingenol or I3A).af.	753
11	Picato*.af.	221
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1642
13	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1560401
14	4 and 12 and 13	122
15	remove duplicates from 14	120

Tabelle 4-70: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	25.06.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis zum Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- <i>Strategy minimizing Difference between Sensitivity and Specificity</i> (Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp actinic keratosis/	1676
2	((actinic or solar or senile) adj3 (keratos* or hyperkeratos*)).af.	4292
3	(keratoma* senil* or keratos* senil* or keratos* solar*).af.	47
4	1 or 2 or 3	4300
5	(Ingenol*mebutat* or Ingenol* mebutat*).af.	251
6	PEP005.af.	36
7	PEP-005.af.	1
8	“PEP 005”.af.	1
9	(Ingenol*angelat* or 3-Angeloylingenol or I3A).af.	543
10	Picato*.af.	239
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	1041
12	randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp.	802240
13	4 and 11 and 12	40
14	remove duplicates from 13	40

Tabelle 4-71: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	25.06.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Mai 2018	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Keratosis, Actinic/	310
2	((actinic or solar or senile) adj3 (keratos* or hyperkeratos*)).af.	701
3	(keratoma* senil* or keratos* senil* or keratos* solar*).af.	3
4	1 or 2 or 3	701
5	(Ingenol*mebutat* or Ingenol* mebutat*).af.	88
6	PEP005.af.	19
7	PEP-005.af.	0
8	“PEP 005”.af.	0
9	(Ingenol*angelat* or 3-Angeloylingenol or I3A).af.	4
10	Picato*.af.	4
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	98
12	4 and 11	85
13	remove duplicates from 12	82

Tabelle 4-72: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	25.06.2018	
<b>Zeitsegment</b>	2005 bis 20. Juni 2018	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	((actinic or solar or senile) adj3 (keratos* or hyperkeratos*)).af.	29
2	(keratoma* senil* or keratos* senil* or keratos* solar*).af.	2
3	1 or 2	29
4	(Ingenol*mebutat* or Ingenol* mebutat*).af.	1
5	PEP005.af.	1
6	PEP-005.af.	0
7	“PEP 005”.af.	0
8	(Ingenol*angelat* or 3-Angeloylingenol or I3A).af.	0
9	Picato*.af.	1
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	1
11	3 and 10	1
12	remove duplicates from 11	1

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.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. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-73: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	26.06.2018
<b>Suchstrategie</b>	picato OR "ingenol mebutate" OR "Ingenolum mebutatum" OR Ingenolmebutat OR "Ingenol-3-angelat" OR "3-ingenol angelate" OR "PEP005" OR "PEP-005" OR "PEP 005" OR "3-Angeloylingenol" OR "I3A"
<b>Treffer</b>	70

Tabelle 4-74: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	26.06.2018
<b>Suchstrategie</b>	picato OR "ingenol mebutate" OR "Ingenolum mebutatum" OR Ingenolmebutat OR "Ingenol-3-angelat" OR "3-ingenol angelate" OR "PEP005" OR "PEP-005" OR "PEP 005" OR "3-Angeloylingenol" OR "I3A"
<b>Treffer</b>	8

Tabelle 4-75: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	26.06.2018
<b>Suchstrategie (1)</b>	<p>picato? [Title] OR  ingenol? Mebutate? [Title] OR  Ingenolum? Mebutatum? [Title] OR  Ingenolmebutat? [Title] OR  Ingenol-3-angelat? [Title] OR  3-ingenol angelate? [Title] OR  PEP-005? [Title] OR  PEP005? [Title] OR  PEP 005? [Title]</p>
<b>Treffer</b>	3
<b>Suchstrategie (2)</b>	<p>picato? [Active Substance] OR  ingenol? Mebutate? [Active Substance] OR  Ingenolum? Mebutatum? [Active Substance] OR  Ingenolmebutat? [Active Substance] OR  Ingenol-3-angelat? [Active Substance] OR  3-ingenol angelate? [Active Substance] OR  PEP-005? [Active Substance] OR  PEP005? [Active Substance] OR  PEP 005? [Active Substance]</p>
<b>Treffer</b>	3
<b>Suchstrategie (3)</b>	<p>picato? [Textfelder] OR  ingenol? Mebutate? [Textfelder] OR  Ingenolum? Mebutatum? [Textfelder] OR  Ingenolmebutat? [Textfelder] OR  Ingenol-3-angelat? [Textfelder] OR  3-ingenol angelate? [Textfelder] OR  PEP-005? [Textfelder] OR  PEP005? [Textfelder] OR  PEP 005? [Textfelder]</p>
<b>Treffer</b>	3

<b>Suchstrategie (4)</b>	picato? [Product Name/ Code] OR ingenol? Mebutate? [Product Name/ Code] OR Ingenolum? Mebutatum? [Product Name/ Code] OR Ingenolmebutat? [Product Name/ Code] OR Ingenol-3-angelat? [Product Name/ Code] OR 3-ingenol angelate? [Product Name/ Code] OR PEP-005? [Product Name/ Code] OR PEP005? [Product Name/ Code] OR PEP 005? [Product Name/ Code]
<b>Treffer</b>	3
<b>Treffer (1-4)<sup>a</sup></b>	3
<sup>a</sup> Nach Ausschluss der Duplikate	

Tabelle 4-76: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	26.06.2018
<b>Suchstrategie</b>	picato OR ingenol mebutate OR Ingenolum mebutatum OR Ingenolmebutat OR Ingenol-3-angelat OR 3-ingenol angelate OR PEP005 OR PEP-005 OR PEP 005 OR 3-Angeloylingenol OR I3A [Standard Search]
<b>Treffer</b>	92 Einträge für 79 Studien gefunden

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend. Alle im Volltext gesichteten Dokumente wurden in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)**

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### **Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

1. ClinicalTrials.GOV 2008. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Superficial Basal Cell Carcinoma: NCT00108134*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-003 2005/154. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108134>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrials.GOV 2011. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PEP005 (Ingenol Mebutate) Gel, 0.05%, in Patients With Seborrheic Keratosis: NCT01214564*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-033. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214564>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
3. ClinicalTrials.GOV 2011. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PEP005 (Ingenol Mebutate) Gel, 0.015%, in Patients With Photo-damaged Skin: NCT01214577*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-036. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214577>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
4. ClinicalTrials.GOV 2013. *Ingenol Mebutate 0.015% Gel in the Treatment of Actinic Keratoses (AK) on the Face and Scalp: NCT01836367*. Studiennummer des Sponsors: GCO 13-0026. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836367>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
5. ClinicalTrials.GOV 2013. *Safety and Tolerability of Different Concentrations of an Ingenol Derivative Field Therapy in the Treatment of Actinic Keratosis: NCT01703078*. Studiennummer des Sponsors: LP0084-68. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703078>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
6. ClinicalTrials.GOV 2014. *Assessment of Treatment Success and Quality of Life in Patients With Actinic Keratoses Under Therapy With Ingenol Mebutate in a Period of 8 Weeks: NCT02090465*. Studiennummer des Sponsors: DE-Picato NIS-2013. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090465>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
7. ClinicalTrials.GOV 2014. *Safety and Dose Finding Study of New Vehicle Formulations Containing Ingenol Mebutate to Treat Actinic Keratosis on the Forearm: NCT01803477*. Studiennummer des Sponsors: LP0085-1000. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01803477>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
8. ClinicalTrials.GOV 2014. *Safety and Tolerability Study of Ingenol Mebutate Compared to 5-FU to Treat Facial Actinic Keratosis: NCT02242747*. Studiennummer des Sponsors: 11334. University of Sao Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242747>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
9. ClinicalTrials.GOV 2015. *A Long Term Follow up Study of Patients Who Have Completed the PEP005-020 Study: NCT00952783*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-031. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952783>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
10. ClinicalTrials.GOV 2015. *A Long Term Follow up Study of Patients Who Have Completed the PEP005-016 or PEP005-025 Studies: NCT00953732*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-030. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953732>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
11. ClinicalTrials.GOV 2015. *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: NCT00989313*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-032. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989313>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
12. ClinicalTrials.GOV 2015. *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): NCT00700063*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-015. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700063>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
13. ClinicalTrials.GOV 2015. *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: NCT00742391*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-014. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742391>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
14. ClinicalTrials.GOV 2015. *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: NCT00942604*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-028. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942604>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
15. ClinicalTrials.GOV 2015. *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): NCT00916006*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-016. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916006>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
16. ClinicalTrials.GOV 2015. *A Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PEP005 (Ingenol Mebutate) Gel, When Used to Treat Actinic Keratoses on Non-head*

*Locations (Trunk and Extremities): NCT00917306. Studiennummer des Sponsors: PEP005-020. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917306>, abgerufen am: 26.06.2018.*

Ausschlussgrund: A5.

17. ClinicalTrials.GOV 2015. *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): NCT00915551. Studiennummer des Sponsors: PEP005-025. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915551>, abgerufen am: 26.06.2018.*

Ausschlussgrund: A3.

18. ClinicalTrials.GOV 2015. *A Simultaneous Treatment Regimen Compared to a Sequential Treatment Regimen With Ingenol Mebutate Gel 0.015% and 0.05% of Two Areas With Actinic Keratosis on Face/Scalp and Trunk/Extremities: NCT01787383 / 2012-002863-88. Studiennummer des Sponsors: LP0041-64. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787383>, abgerufen am: 26.06.2018.*

Ausschlussgrund: A3.

19. ClinicalTrials.GOV 2015. *A Study to Determine the Optimal Tolerated Regime and Safety of PEP005 Topical Gel: NCT00427050. Studiennummer des Sponsors: PEP005-007. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427050>, abgerufen am: 26.06.2018.*

Ausschlussgrund: A3.

20. ClinicalTrials.GOV 2015. *A Study to Evaluate the Photoallergic Potential of PEP005 (Ingenol Mebutate) Gel, 0.01% in Healthy Volunteers: NCT00850681. Studiennummer des Sponsors: PEP005-024. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850681>, abgerufen am: 26.06.2018.*

Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrials.GOV 2015. *A Study to Evaluate the Photoirritation Potential of PEP005 (Ingenol Mebutate) Gel, 0.01% in Healthy Volunteers: NCT00850811. Studiennummer des Sponsors: PEP005-023. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850811>, abgerufen am: 26.06.2018.*

Ausschlussgrund: A1.

22. ClinicalTrials.GOV 2015. *A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PEP005 (Ingenol Mebutate) Gel, 0.05%, When Applied in a Maximal Use Setting to the Dorsal Aspect of the Forearm in Patients With Actinic Keratosis: NCT00852137. Studiennummer des Sponsors: PEP005-017. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00852137>, abgerufen am: 26.06.2018.*

Ausschlussgrund: A3.

23. ClinicalTrials.GOV 2015. *A Study to Examine the Safety and Toleration of PEP005 Topical Gel in Patients With Actinic Keratoses on the Top of the Hand: NCT00544297. Studiennummer des Sponsors: PEP005-018. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544297>, abgerufen am: 26.06.2018.*

Ausschlussgrund: A5.

24. ClinicalTrials.GOV 2015. *PEP005 Gel - Evaluation of Local Tolerability After Exposure to Ingenol Mebutate Gel Followed by Hand Washing in Healthy Subjects: NCT01302925. Studiennummer des Sponsors: LP0041-01. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302925>, abgerufen am: 26.06.2018.*

Ausschlussgrund: A1.

25. ClinicalTrials.GOV 2015. *Pharmacokinetic Study to Evaluate the Extent of Systemic Absorption of PEP005: NCT00544258*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-013. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544258>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
26. ClinicalTrials.GOV 2015. *Safety and Efficacy of Doses of Ingenol Mebutate Once Daily for Two or Three Consecutive Days in Subjects With Actinic Keratosis: NCT01820260*. Studiennummer des Sponsors: LP0105-1012. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01820260>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
27. ClinicalTrials.GOV 2015. *Safety and Toleration of PEP005 Topical Gel When Applied to a Treatment Area of up to 100cm<sup>2</sup>: NCT00659893*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-022. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659893>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
28. ClinicalTrials.GOV 2015. *Study to Determine the Maximum Tolerated Dose and Safety of PEP005 Topical Gel: NCT00239135*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-004. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239135>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
29. ClinicalTrials.GOV 2015. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Nodular Basal Cell Carcinoma: NCT00108121*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-002 2005/153. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108121>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
30. ClinicalTrials.GOV 2015. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Actinic Keratoses: NCT00107965*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-001 2005/145. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00107965>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
31. ClinicalTrials.GOV 2015. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Cutaneous Squamous Cell Carcinoma In Situ: NCT00329121*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-008. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00329121>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
32. ClinicalTrials.GOV 2016. *A Sequential Treatment Regimen of Cryotherapy and Picato® for the Treatment of Actinic Keratosis on the Face and Scalp: NCT01541553*. Studiennummer des Sponsors: LP0041-21. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541553>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
33. ClinicalTrials.GOV 2016. *Efficacy and Safety of Ingenol Mebutate Gel 0.06% When Applied Once Daily for 2, 3 or 4 Consecutive Days to a Treatment Area of Approximately 250 cm<sup>2</sup> on Trunk and Extremities in Subjects With Actinic Keratosis: NCT01998984*. Studiennummer des Sponsors: LP0105-1020. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998984>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
34. ClinicalTrials.GOV 2016. *Histological Confirmation of Clinical Clearance of Actinic Keratoses Following Treatment With Ingenol Mebutate Gel, 0.05%: NCT01892137*.

- Studiennummer des Sponsors: LP0041-62. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892137>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
35. ClinicalTrials.GOV 2016. *Ingenol Mebutate Compared to Cryotherapy for the Treatment of Skin Lesions: NCT01735942*. Studiennummer des Sponsors: STU68227. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735942>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
36. ClinicalTrials.GOV 2016. *Ingenol Mebutate Gel, 0.015% Repeat Use for Multiple Actinic Keratoses on Face and Scalp: NCT01600014 / 2011-005018-13*. Studiennummer des Sponsors: LP0041-22. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01600014>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
37. ClinicalTrials.GOV 2016. *Ingenol Mebutate Gel 0.05% in Kidney Transplant Recipients With Actinic Keratoses: NCT02473848*. Studiennummer des Sponsors: KEKZH2013-0525. Günther Hofbauer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02473848>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
38. ClinicalTrials.GOV 2016. *PEP005 Gel - Biological Effects in Actinic Keratosis Assessed by Histology: NCT01387711*. Studiennummer des Sponsors: LP0041-02. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387711>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
39. ClinicalTrials.GOV 2016. *PEP005 Gel - Evaluation of the Safety and Efficacy of Ingenol Mebutate Gel on a Superficial Basal Cell Carcinoma on the Trunk or Extremities: NCT01325688*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-037. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325688>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
40. ClinicalTrials.GOV 2016. *PEP005 Gel - Biological Effects in Actinic Keratosis Assessed by Reflectance Confocal Microscopy: NCT01449513*. Studiennummer des Sponsors: LP0041-03. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449513>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
41. ClinicalTrials.GOV 2016. *Pharmacokinetics of Ingenol Mebutate Gel in Actinic Keratosis Under Maximum Use Conditions: NCT02124239*. Studiennummer des Sponsors: LP0105-1034. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124239>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
42. ClinicalTrials.GOV 2016. *Study to Determine the Safety of PEP005 0.025% and 0.05% Topical Gel in Patients With Actinic Keratoses: NCT00375739*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-006. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375739>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
43. ClinicalTrials.GOV 2016. *Study to Determine the Sensitizing Potential of PEP005 Topical Gel in Healthy Volunteers Using a Repeat Insult Patch Test Design: NCT00357916*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-005. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357916>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.

44. ClinicalTrials.GOV 2016. *The Purpose of This Study is to Determine Whether Topical Application of PEP005 is Safe for the Treatment of Common Wart(s): NCT00546611*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-019. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546611>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
45. ClinicalTrials.GOV 2016. *The Real Life Topical Field Treatment of Actinic Keratosis Study: NCT02362152*. Studiennummer des Sponsors: NIS-PICATO-1116. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362152>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
46. ClinicalTrials.GOV 2016. *To Compare Safety and Efficacy of Perrigo's Drug Compared to an FDA Approved Drug in the Treatment of Actinic Keratosis: NCT02459795*. Studiennummer des Sponsors: PRG-NY-15-002. Perrigo Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02459795>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
47. ClinicalTrials.GOV 2016. *To Compare Safety and Efficacy of Perrigo's Drug Product Compared to an FDA Approved Drug Product in the Treatment of Actinic Keratosis: NCT02385318*. Studiennummer des Sponsors: PRG-NY-14-019. Perrigo Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02385318>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
48. ClinicalTrials.GOV 2016. *To Determine the Maximum Tolerated Dose Level (MTD) of PEP005 Topical Gel in Patients With sBCC: NCT00432185*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-009. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00432185>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
49. ClinicalTrials.GOV 2017. *A Study of Equivalence of Generic Ingenol Mebutate Gel 0.05% and Picato Gel 0.05% in Subjects With Actinic Keratosis: NCT02654769*. Studiennummer des Sponsors: 094-8151-301. Actavis Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654769>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
50. ClinicalTrials.GOV 2017. *An Equivalence Study of Generic Ingenol Mebutate Gel 0.015% and Picato Gel 0.015% in Subjects With Actinic Keratosis: NCT03200912*. Studiennummer des Sponsors: 094-8152-301. Actavis Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200912>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
51. ClinicalTrials.GOV 2017. *Efficacy and Safety of Ingenol Mebutate Gel for Actinic Keratosis Applied on Large Area on Face, Scalp or Chest: NCT02361216*. Studiennummer des Sponsors: LP0105-1032. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02361216>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
52. ClinicalTrials.GOV 2017. *Evaluate the Efficacy and Safety of Large-Scale Field-Directed Topical Therapy of Actinic Keratosis of the Chest w/Ingenol Mebutate 0.015%: NCT02446223*. Studiennummer des Sponsors: PICATO-2013-01. Goldman, Butterwick, Fitzpatrick and Groff (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446223>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.

53. ClinicalTrials.GOV 2017. *Exploratory Study of Efficacy and Safety of Ingenol Mebutate 0.05% Gel for Common Warts on the Hands: NCT02748902*. Studiennummer des Sponsors: TCR-202i-03-16. Neal D. Bhatia, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748902>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
54. ClinicalTrials.GOV 2017. *IM Versus 5-FU Versus IMI Versus MAL-PDT in Treatment of Actinic Keratosis: NCT02281682 / 2014-003691-23*. Studiennummer des Sponsors: NL50621.068.14 836031011. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281682>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
55. ClinicalTrials.GOV 2017. *Prospective Study of Ingenol Mebutate for Non-invasive Lentigo Melanoma of the Face: NCT02723721*. Studiennummer des Sponsors: 15-PP-14. Centre Hospitalier Universitaire de Nice (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723721>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
56. ClinicalTrials.GOV 2017. *Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated With Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: NCT01926496 / 2012-003112-31*. Studiennummer des Sponsors: LP0041-63. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01926496>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
57. ClinicalTrials.GOV 2017. *Safety and Efficacy of Ingenol Mebutate 0.05% Gel When Used After Cryotherapy in the Hypertrophic Actinic Keratoses: NCT02251652*. Studiennummer des Sponsors: GCO 13-0142. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251652>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
58. ClinicalTrials.GOV 2017. *Safety and Efficacy of Repeat Use of Picato® 0.05% in the Treatment of Anogenital Warts: NCT02377999*. Studiennummer des Sponsors: EXP-1167. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377999>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
59. ClinicalTrials.GOV 2017. *Treatment of Actinic Keratoses (AK) on the Face: NCT02411851*. Studiennummer des Sponsors: GCO 14-1319. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411851>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
60. ClinicalTrials.GOV 2018. *Clinical and Histologic Evaluation of Picato 0.15% Gel in the Cosmetic Improvement of Photoaged Skin: NCT03508856*. Studiennummer des Sponsors: ENC\_008776. Skin Laser & Surgery Specialists (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03508856>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
61. ClinicalTrials.GOV 2018. *Clinical Trial of Ingenol Mebutate Gel 0.015% & 0.05% in Actinic Keratosis: NCT02716714*. Studiennummer des Sponsors: KSSCLK2014-01. Korea University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716714>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
62. ClinicalTrials.GOV 2018. *Efficacy of Ingenol Mebutate on Actinic Keratoses and Field Cancerization vs Cryotherapy: NCT02990221*. Studiennummer des Sponsors: IIS-PICATO 1264. University of Campania "Luigi Vanvitelli" (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990221>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

63. ClinicalTrials.GOV 2018. *Evaluation of Ingenol Mebutate for Actinic Cheilitis Treatment: NCT03452566*. Studiennummer des Sponsors: 82279418.6.0000.5274. Instituto Nacional de Cancer, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452566>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

64. ClinicalTrials.GOV 2018. *Ingenol Mebutate (Picato®) With Methyl Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis: NCT02354391*.

Studiennummer des Sponsors: 1969699. Pacific Dermaesthetics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354391>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

65. ClinicalTrials.GOV 2018. *Picato for the Treatment of Molluscum Contagiosum in Immunocompromised Patients: NCT03336372*. Studiennummer des Sponsors: IIS-Picato-1386. Center for Clinical Studies, Texas (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336372>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

66. ClinicalTrials.GOV 2018. *PMS to Evaluate the Safety and Efficacy of Picato® Gel: NCT02421471*. Studiennummer des Sponsors: NIS-PICATO-1130. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421471>, abgerufen am:

26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

67. ClinicalTrials.GOV 2018. *Safety and Efficacy of Ingenol Mebutate Gel 0.015% for Treatment of AK on the Face in Solid Organ Transplant Recipients: NCT02866695*.

Studiennummer des Sponsors: Leo AK. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866695>, abgerufen am:

26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

68. ClinicalTrials.GOV 2018. *Study Evaluating the Efficacy and Safety of 0.05% Ingenol Mebutate (Picato® 500) in the Treatment of Basal Cell Carcinoma: NCT03546166*.

Studiennummer des Sponsors: 17-PP-21. Centre Hospitalier Universitaire de Nice (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546166>, abgerufen am:

26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

69. ClinicalTrials.GOV 2018. *The Use of Picato® (Ingenol Mebutate) to Treat Actinic Keratosis in Standard Clinical Practice: NCT02594436*. Studiennummer des Sponsors:

NIS-PICATO-1220. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594436>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

70. EU-Clinical Trials Register 0. *Multi-centre, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Pilot Safety and Efficacy Study of 8 Weeks of Treatment with DFD-07 for Actinic Keratosis of the Face and Scalp: 2015-003804-21*. Studiennummer des Sponsors:

DFD-07-CD-001. Promius Pharma LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003804-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003804-21), abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A2.

71. EU-Clinical Trials Register 0. *Treatment of Actinic Keratoses with Ingenol Mebutate and topical glucocorticosteroid - a safety study: 2013-002583-80*. Studiennummer des

Sponsors: 38814. Department of Dermatology, Bispebjerg University Hospital (Hrsg.).  
Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002583-80](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002583-80), abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

72. EU-Clinical Trials Register 2014. *Topical Ingenol mebutate versus 5% 5-fluorouracil versus 5% Imiquimod versus photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis: a multi-center randomized efficacy and cost-effectiveness st: 2014-003691-23.*

Studiennummer des Sponsors: 50621. Maastricht Universitair Medisch Centrum (Hrsg.).  
Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-003691-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003691-23), abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

73. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Simultaneous Treatment Regimen Compared to a Sequential Treatment Regimen with Ingenol Mebutate Gel 0.015% and 0.05% of Two Areas with Actinic Keratosis on Face/Scalp and Trunk/Extremities: 2012-002863-88.*

Studiennummer des Sponsors: LP0041-64. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002863-88](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002863-88), abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

74. EU-Clinical Trials Register 2016. *Ingenol Mebutate Gel, 0.015% Repeat Use for Multiple Actinic Keratoses on Face and Scalp: 2011-005018-13.* Studiennummer des Sponsors: LP0041-22. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005018-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005018-13), abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

75. EU-Clinical Trials Register 2016. *Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated with Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: 2012-003112-31.*

Studiennummer des Sponsors: LP0041-63. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-003112-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003112-31), abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

76. EU-Clinical Trials Register 2016. *Safety and efficacy of repeat use of Picato(r) 0.05% in the treatment of anogenital warts: 2014-004465-24.* Studiennummer des Sponsors: EXP-1167. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-004465-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004465-24), abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

77. Pharmnet.Bund 0. *Ingenol Mebutate Gel, 0.015% Repeat Use for Multiple Actinic Keratoses on Face and Scalp: 2011-005018-13.* Studiennummer des Sponsors: LP0041-22. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

78. Pharmnet.Bund 0. *Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated with Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: 2012-003112-31.* Studiennummer des Sponsors: LP0041-63. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

79. WHO ICTRP 2012. *Ingenol Mebutate Gel, 0.015% Repeat Use for Multiple Actinic Keratoses on Face and Scalp: 2011-005018-13.* Studiennummer des Sponsors: LP0041-22. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005018-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005018-13)

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005018-13-GB>,  
abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

80. WHO ICTRP 2013. *Risk of Skin Cancer on Skin Areas Treated with Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: 2012-003112-31*. Studiennummer des Sponsors: LP0041-63. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003112-31-GB>,  
abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

81. WHO ICTRP 2014. *A Simultaneous Treatment Regimen Compared to a Sequential Treatment Regimen with Ingenol Mebutate Gel 0.015% and 0.05% of Two Areas with Actinic Keratosis on Face/Scalp and Trunk/Extremities: 2012-002863-88*. Studiennummer des Sponsors: LP0041-64. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002863-88-ES>,  
abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

82. WHO ICTRP 2014. *Comparative study for the treatment of actinic keratosis: 5% fluorouracil versus Imiquimod versus photodynamic therapy versus ingenol mebutate: 2014-003691-23*. Studiennummer des Sponsors: 50621. Maastricht Universitair Medisch Centrum (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003691-23-NL>,  
abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

83. WHO ICTRP 2015. *A Long Term Follow up Study of Patients Who Have Completed the PEP005-020 Study: NCT00952783*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-031. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00952783>, abgerufen am:  
26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

84. WHO ICTRP 2015. *A Long Term Follow up Study of Patients Who Have Completed the PEP005-016 or PEP005-025 Studies: NCT00953732*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-030. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00953732>, abgerufen am:  
26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

85. WHO ICTRP 2015. *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: NCT00989313*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-032. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989313>,  
abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

86. WHO ICTRP 2015. *A Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PEP005 (Ingenol Mebutate) Gel, When Used to Treat Actinic Keratoses on Non-head Locations (Trunk and Extremities): NCT00917306*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-020. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00917306>, abgerufen am:  
26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

87. WHO ICTRP 2015. *A Study to Determine the Optimal Tolerated Regime and Safety of PEP005 Topical Gel: NCT00427050*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-007. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00427050>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
88. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate the Photoallergic Potential of PEP005 (Ingenol Mebutate) Gel, 0.01% in Healthy Volunteers: NCT00850681*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-024. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00850681>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
89. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate the Photoirritation Potential of PEP005 (Ingenol Mebutate) Gel, 0.01% in Healthy Volunteers: NCT00850811*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-023. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00850811>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
90. WHO ICTRP 2015. *A Study to Examine the Safety and Toleration of PEP005 Topical Gel in Patients With Actinic Keratoses on the Top of the Hand: NCT00544297*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-018. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00544297>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
91. WHO ICTRP 2015. *Assessment of Treatment Success and Quality of Life in Patients With Actinic Keratoses Under Therapy With Ingenol Mebutate in a Period of 8 Weeks: NCT02090465*. Studiennummer des Sponsors: DE-Picato NIS-2013. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02090465>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
92. WHO ICTRP 2015. *Ingenol Mebutate 0.015% Gel in the Treatment of Actinic Keratoses (AK) on the Face and Scalp: NCT01836367*. Studiennummer des Sponsors: GCO 13-0026. Mount Sinai School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01836367>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
93. WHO ICTRP 2015. *PEP005 Gel - Evaluation of Local Tolerability After Exposure to Ingenol Mebutate Gel Followed by Hand Washing in Healthy Subjects: NCT01302925*. Studiennummer des Sponsors: LP0041-01. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01302925>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
94. WHO ICTRP 2015. *Pharmacokinetic Study to Evaluate the Extent of Systemic Absorption of PEP005: NCT00544258*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-013. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00544258>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.

95. WHO ICTRP 2015. *Safety and Dose Finding Study of New Vehicle Formulations Containing Ingenol Mebutate to Treat Actinic Keratosis on the Forearm: NCT01803477*. Studiennummer des Sponsors: LP0085-1000. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01803477>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
96. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of Doses of Ingenol Mebutate Once Daily for Two or Three Consecutive Days in Subjects With Actinic Keratosis: NCT01820260*. Studiennummer des Sponsors: LP0105-1012. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820260>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
97. WHO ICTRP 2015. *Safety and Tolerability of Different Concentrations of an Ingenol Derivative Field Therapy in the Treatment of Actinic Keratosis: NCT01703078*. Studiennummer des Sponsors: LP0084-68. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703078>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
98. WHO ICTRP 2015. *Safety and Tolerability Study of Ingenol Mebutate Compared to 5-FU to Treat Facial Actinic Keratosis: NCT02242747*. Studiennummer des Sponsors: 11334. University of Sao Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242747>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
99. WHO ICTRP 2015. *Safety and Toleration of PEP005 Topical Gel When Applied to a Treatment Area of up to 100cm<sup>2</sup>: NCT00659893*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-022. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00659893>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
100. WHO ICTRP 2015. *Study to Determine the Maximum Tolerated Dose and Safety of PEP005 Topical Gel: NCT00239135*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-004. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00239135>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
101. WHO ICTRP 2015. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Actinic Keratoses: NCT00107965*. Studiennummer des Sponsors: 2005/145 PEP005-001. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00107965>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
102. WHO ICTRP 2015. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Cutaneous Squamous Cell Carcinoma In Situ: NCT00329121*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-008. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00329121>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.

103. WHO ICTRP 2015. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Superficial Basal Cell Carcinoma: NCT00108134*. Studiennummer des Sponsors: 2005/154 PEP005-003. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108134>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
104. WHO ICTRP 2015. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Nodular Basal Cell Carcinoma: NCT00108121*. Studiennummer des Sponsors: 2005/153 PEP005-002. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108121>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
105. WHO ICTRP 2015. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PEP005 (Ingenol Mebutate) Gel, 0.015%, in Patients With Photo-damaged Skin: NCT01214577*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-036. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01214577>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
106. WHO ICTRP 2015. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PEP005 (Ingenol Mebutate) Gel, 0.05%, in Patients With Seborrhoeic Keratosis: NCT01214564*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-033. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01214564>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
107. WHO ICTRP 2015. *To Determine the Maximum Tolerated Dose Level (MTD) of PEP005 Topical Gel in Patients With sBCC: NCT00432185*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-009. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00432185>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
108. WHO ICTRP 2015. *Treatment of Actinic Keratoses with Ingenol Mebutate and topical glucocorticosteroid - a safety study: 2013-002583-80*. Studiennummer des Sponsors: 38814. Department of Dermatology, Bispebjerg University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002583-80-DK>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
109. WHO ICTRP 2016. *Efficacy and Safety of Ingenol Mebutate Gel 0.06% When Applied Once Daily for 2, 3 or 4 Consecutive Days to a Treatment Area of Approximately 250 cm<sup>2</sup> on Trunk and Extremities in Subjects With Actinic Keratosis: NCT01998984*. Studiennummer des Sponsors: LP0105-1020. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998984>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
110. WHO ICTRP 2016. *Histological Confirmation of Clinical Clearance of Actinic Keratoses Following Treatment With Ingenol Mebutate Gel, 0.05%: NCT01892137*. Studiennummer des Sponsors: LP0041-62. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01892137>, abgerufen am:

26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

111. WHO ICTRP 2016. *Ingenol Mebutate Compared to Cryotherapy for the Treatment of Skin Lesions: NCT01735942*. Studiennummer des Sponsors: STU68227. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01735942>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

112. WHO ICTRP 2016. *Ingenol Mebutate Gel 0.05% in Kidney Transplant Recipients With Actinic Keratoses: NCT02473848*. Studiennummer des Sponsors: KEKZH2013-0525. Günther Hofbauer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02473848>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

113. WHO ICTRP 2016. *PEP005 Gel - Biological Effects in Actinic Keratosis Assessed by Histology: NCT01387711*. Studiennummer des Sponsors: LP0041-02. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01387711>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

114. WHO ICTRP 2016. *PEP005 Gel - Evaluation of the Safety and Efficacy of Ingenol Mebutate Gel on a Superficial Basal Cell Carcinoma on the Trunk or Extremities: NCT01325688*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-037. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01325688>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

115. WHO ICTRP 2016. *Pharmacokinetics of Ingenol Mebutate Gel in Actinic Keratosis Under Maximum Use Conditions: NCT02124239*. Studiennummer des Sponsors: LP0105-1034. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02124239>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

116. WHO ICTRP 2016. *Safety and efficacy of repeat use of Picato® 0.05% in the treatment of anogenital warts: 2014-004465-24*. Studiennummer des Sponsors: EXP-1167. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004465-24-DK>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

117. WHO ICTRP 2016. *Study to Determine the Safety of PEP005 0.025% and 0.05% Topical Gel in Patients With Actinic Keratoses: NCT00375739*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-006. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00375739>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A2.

118. WHO ICTRP 2016. *Study to Determine the Sensitizing Potential of PEP005 Topical Gel in Healthy Volunteers Using a Repeat Insult Patch Test Design: NCT00357916*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-005. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357916>, abgerufen am:

26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

119. WHO ICTRP 2016. *The Purpose of This Study is to Determine Whether Topical Application of PEP005 is Safe for the Treatment of Common Wart(s): NCT00546611*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-019. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00546611>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

120. WHO ICTRP 2016. *The Real Life Topical Field Treatment of Actinic Keratosis Study: NCT02362152*. Studiennummer des Sponsors: NIS-PICATO-1116. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362152>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

121. WHO ICTRP 2016. *To Compare Safety and Efficacy of Perrigo's Drug Product Compared to an FDA Approved Drug Product in the Treatment of Actinic Keratosis: NCT02385318*. Studiennummer des Sponsors: PRG-NY-14-019. Perrigo Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02385318>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

122. WHO ICTRP 2016. *To Compare Safety and Efficacy of Perrigo's Drug Compared to an FDA Approved Drug in the Treatment of Actinic Keratosis: NCT02459795*. Studiennummer des Sponsors: PRG-NY-15-002. Perrigo Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02459795>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

123. WHO ICTRP 2017. *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: NCT00942604*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-028. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00942604>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

124. WHO ICTRP 2017. *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: NCT00742391*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-014. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00742391>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

125. WHO ICTRP 2017. *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): NCT00700063*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-015. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00700063>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

126. WHO ICTRP 2017. *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*): NCT00916006. Studiennummer des Sponsors: PEP005-016. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916006>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
127. WHO ICTRP 2017. *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): NCT00915551*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-025. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00915551>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
128. WHO ICTRP 2017. *A Sequential Treatment Regimen of Cryotherapy and Picato® for the Treatment of Actinic Keratosis on the Face and Scalp: NCT01541553*. Studiennummer des Sponsors: LP0041-21. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01541553>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
129. WHO ICTRP 2017. *A Study of Equivalence of Generic Ingenol Mebutate Gel 0.05% and Picato Gel 0.05% in Subjects With Actinic Keratosis: NCT02654769*. Studiennummer des Sponsors: 094-8151-301. Actavis Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654769>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
130. WHO ICTRP 2017. *A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PEP005 (Ingenol Mebutate) Gel, 0.05%, When Applied in a Maximal Use Setting to the Dorsal Aspect of the Forearm in Patients With Actinic Keratosis: NCT00852137*. Studiennummer des Sponsors: PEP005-017. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00852137>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
131. WHO ICTRP 2017. *An Equivalence Study of Generic Ingenol Mebutate Gel 0.015% and Picato Gel 0.015% in Subjects With Actinic Keratosis: NCT03200912*. Studiennummer des Sponsors: 094-8152-301. Actavis Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200912>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
132. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety of Ingenol Mebutate Gel for Actinic Keratosis Applied on Large Area on Face, Scalp or Chest: NCT02361216*. Studiennummer des Sponsors: LP0105-1032. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02361216>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
133. WHO ICTRP 2017. *Evaluate the Efficacy and Safety of Large-Scale Field-Directed Topical Therapy of Actinic Keratosis of the Chest w/Ingenol Mebutate 0.015%: NCT02446223*. Studiennummer des Sponsors: PICATO-2013-01. Goldman, Butterwick, Fitzpatrick and Groff (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446223>, abgerufen am:

26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

134. WHO ICTRP 2017. *Exploratory Study of Efficacy and Safety of Ingenol Mebutate 0.05% Gel for Common Warts on the Hands: NCT02748902*. Studiennummer des Sponsors: TCR-202i-03-16. Neal D. Bhatia, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748902>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

135. WHO ICTRP 2017. *PEP005 Gel - Biological Effects in Actinic Keratosis Assessed by Reflectance Confocal Microscopy: NCT01449513*. Studiennummer des Sponsors: LP0041-03. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449513>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

136. WHO ICTRP 2017. *Prospective Study of Ingenol Mebutate for Non-invasive Lentigo Melanoma of the Face: NCT02723721*. Studiennummer des Sponsors: 15-PP-14. Centre Hospitalier Universitaire de Nice (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723721>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

137. WHO ICTRP 2017. *Safety and Efficacy of Ingenol Mebutate 0.05% Gel When Used After Cryotherapy in the Hypertrophic Actinic Keratoses: NCT02251652*. Studiennummer des Sponsors: GCO 13-0142. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251652>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

138. WHO ICTRP 2017. *Safety and Efficacy of Repeat Use of Picato® 0.05% in the Treatment of Anogenital Warts: NCT02377999*. Studiennummer des Sponsors: EXP-1167. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02377999>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

139. WHO ICTRP 2017. *Treatment of Actinic Keratoses (AK) on the Face: NCT02411851*. Studiennummer des Sponsors: GCO 14-1319. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411851>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

140. WHO ICTRP 2017. *Treatment of Actinic keratosis: topical ingenol mebutate versus 5%5-fluorouracil versus 5% imiquimod versus photodynamic therapy*. Studiennummer des Sponsors: NTR4849 NL50621.068.14. Maastricht University Medical Center (MUMC+) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4849>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

141. WHO ICTRP 2018. *Assessment of Treatment Success and Quality of Life in Patients With Actinic Keratoses Under Therapy With Ingenol Mebutate (Picato) in a Period of 8 Weeks: NCT02090465*. Studiennummer des Sponsors: DE-Picato NIS-2013. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007314>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
142. WHO ICTRP 2018. *Clinical and Histologic Evaluation of Picato 0.15% Gel in the Cosmetic Improvement of Photoaged Skin: NCT03508856*. Studiennummer des Sponsors: ENC\_008776. Skin Laser & Surgery Specialists (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03508856>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
143. WHO ICTRP 2018. *Clinical Trial of Ingenol Mebutate Gel 0.015% & 0.05% in Actinic Keratosis: NCT02716714*. Studiennummer des Sponsors: KSSCLK2014-01. Korea University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716714>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
144. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of Ingenol Mebutate on Actinic Keratoses and Field Cancerization vs Cryotherapy: NCT02990221*. Studiennummer des Sponsors: IIS-PICATO 1264. University of Campania "Luigi Vanvitelli" (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990221>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
145. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of Ingenol Mebutate for Actinic Cheilitis Treatment: NCT03452566*. Studiennummer des Sponsors: 82279418.6.0000.5274. Instituto Nacional de Cancer, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03452566>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
146. WHO ICTRP 2018. *Histological Confirmation of Clinical Clearance of: NCT01892137 / 2012-004191-20*. Studiennummer des Sponsors: 13/0205-EK. LEO Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007918>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
147. WHO ICTRP 2018. *Ingenol Mebutate Gel, 0.015% Repeat Use for Multiple Actinic Keratoses on Face and Scalp: NCT01600014 / 2011-005018-13*. Studiennummer des Sponsors: LP0041-22. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003719>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A3.
148. WHO ICTRP 2018. *Ingenol Mebutate (Picato®) With Methyl Aminolevulinat Photodynamic Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis: NCT02354391*. Studiennummer des Sponsors: 1969699. Pacific Dermaesthetics (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02354391>, abgerufen am: 26.06.2018.  
Ausschlussgrund: A5.
149. WHO ICTRP 2018. *Picato for the Treatment of Molluscum Contagiosum in Immunocompromised Patients: NCT03336372*. Studiennummer des Sponsors: IIS-Picato-1386. Center for Clinical Studies, Texas (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336372>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

150. WHO ICTRP 2018. *PMS to Evaluate the Safety and Efficacy of Picato® Gel: NCT02421471*. Studiennummer des Sponsors: *NIS-PICATO-1130*. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02421471>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

151. WHO ICTRP 2018. *Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated With Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%. A Phase 4 Trial Comparing the Cumulative Incidence of SCC After Treatment With Ingenol Mebutate and Imiquimod for Multiple Actinic Keratoses on Face and Scalp. A Multi-centre, Randomised, Two-arm, Open Label, Active-controlled, Parallel Group, 36-month Trial: NCT01926496 / 2012-003112-31*. Studiennummer des Sponsors: *LP0041-63*. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006728>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A3.

152. WHO ICTRP 2018. *Safety and Efficacy of Ingenol Mebutate Gel 0.015% for Treatment of AK on the Face in Solid Organ Transplant Recipients: NCT02866695*. Studiennummer des Sponsors: *Leo AK*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02866695>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

153. WHO ICTRP 2018. *Study Evaluating the Efficacy and Safety of 0.05% Ingenol Mebutate (Picato® 500) in the Treatment of Basal Cell Carcinoma: NCT03546166*. Studiennummer des Sponsors: *17-PP-21*. Centre Hospitalier Universitaire de Nice (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546166>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A1.

154. WHO ICTRP 2018. *The Use of Picato® (Ingenol Mebutate) to Treat Actinic Keratosis in Standard Clinical Practice: NCT02594436*. Studiennummer des Sponsors: *NIS-PICATO-1220*. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02594436>, abgerufen am: 26.06.2018.

Ausschlussgrund: A5.

#### **Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: 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 4-77 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 dargestellten Tabelle 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LP0041-1120

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäre Ziele:</b> Vergleich der Wirksamkeit von Ingenolmebutat Gel 0,015% bei täglicher Anwendung für 3 aufeinander folgende Tage, mit der Wirksamkeit von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel 3% bei einer Anwendung von 90 Tagen, bei Probanden mit aktinischen Keratosen (AK) auf dem Gesicht oder Kopfhaut.</p> <p><b>Sekundäre Ziele:</b> Vergleich der Wirksamkeit von bis zu zwei Behandlungszyklen von Ingenolmebutat Gel 0,015% (tägliche Anwendung für 3 aufeinanderfolgende Tage) mit der Wirksamkeit von Diclofenac-Hyaluronsäure Gel 3% bei einer Behandlung von 90 Tagen, bei Patienten mit AK im Gesicht oder auf der Kopfhaut.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, 17 wöchige Phase 4 Studie mit zwei parallelen Gruppen im Zuteilungsverhältnis 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen der im Clinical Trial Protocol beschriebenen Analysen wurden in der Aktualisierung des Statistical Analysis Plan vermerkt und nachfolgend beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Antwortkriterium „Prozentuale Reduktion in der Anzahl der AK-Läsionen im Behandlungsfeld von Baseline zu Woche 17 für Teilnehmer, die nur einen Behandlungszyklus erhielten und zu Woche 8 für Teilnehmer, die zwei Behandlungszyklen erhielten“ wurden nicht berichtet.</li> <li>Das Protokoll beschreibt, dass für den primären Endpunkt eine Sensitivitätsanalyse für beobachtete Fälle durchgeführt werden soll, die nur Teilnehmer umfasst, die die Studie beenden. Die tatsächlich durchgeführte Analyse schloss alle Teilnehmer ein, die unabhängig von der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beendigung der Studie den Studienbesuch zu Woche 8 absolvierten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Protokoll beschreibt, dass das Per Protokoll Analysis Set alle Patienten des Full Analysis Set einschließen sollte, die die Studie ohne größere Protokollabweichungen beenden. Für die Ingenolmebutat-Gruppe wurde zusätzlich ein Per Protokoll Analysis Set zu Woche 8 definiert, das alle Teilnehmer einschloss, die den Studienbesuch zu Woche 8 ohne größere Protokollabweichungen absolvierten.</li> <li>• Die folgenden Analysen wurden zusätzlich zu den im Protokoll beschriebenen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse der partiellen Abheilung</li> <li>- Subgruppenanalysen des primären und sekundären Endpunkte nach Land</li> <li>- Analyse der vollständigen Abheilung im Diclofenac-Studienarm nach Behandlungslänge</li> <li>- Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkte, die Teilnehmer ausschloss, die länger als 93 Tage gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure exponiert waren</li> <li>- Sensitivitätsanalysen der beobachteten Fälle für andere Endpunkte als den primären Endpunkte und Last Observation Carried Forward (LOCF)-Sensitivitätsanalysen für Endpunkte der prozentualen Reduktion</li> </ul> </li> </ul> <p>Graphische Darstellung der Prävalenz und Dauer von unerwünschten Ereignissen (UE)</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nach mündlichen und schriftlichen Informationen zur Studie, musste der Studienteilnehmer durch die Unterzeichnung des Informed Consent Form seine Einverständniserklärung abgeben.</li> <li>2. Teilnehmer mit 4 bis 8 klinisch typischen, sichtbaren und diskreten AKs innerhalb einer zusammenhängenden 25 cm<sup>2</sup> großen Behandlungsfläche im Gesicht oder auf der Kopfhaut.</li> <li>3. Teilnehmer war mindestens 18 Jahre alt.</li> <li>4. Weibliche, gebärfähige Teilnehmerinnen mussten vor Studienbeginn durch einen negativen Urin-Schwangerschaftstest nachweisen, nicht schwanger zu sein und mussten sich bereiterklären von Studienbeginn bis zum Studienabschluss eine wirksame Empfängnisverhütung zu</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verwenden [weibliche Probanden gelten grundsätzlich als gebärfähig, es sei denn, sie haben eine Hysterektomie oder eine Ligatur der Eileiter durchlaufen oder kamen mindestens ein Jahr vor der ersten Visite in die Menopause].</p> <p>Eine wirksame Empfängnisverhütung wurde wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstinenz (wenn sie im Einklang mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Probanden stand)</li> <li>• Vasektomierter Partner (wenn es sich um eine monogame Person handelte)</li> <li>• Eine intra-uterine Vorrichtung</li> <li>• Doppelverhütung durch zwei unterschiedliche Verfahren (zwei tatsächliche Barrieren-Methoden). Hormonelle Empfängnisverhütung (orale hormonelle Geburtenkontrolle, östrogener Vaginalring, perkutane Verhütungspflaster, Implantate und Injektionspräparate) für mindestens einen Menstruationszyklus vor Studieneinschluss.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Jedes der folgenden Kriterien hätte einen Prüfungsteilnehmer von der Teilnahme an der klinischen Prüfung ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lage des ausgewählten Behandlungsbereichs: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. auf der periorbitalen Haut</li> <li>b. auf der periorale Haut/um die Nasenlöcher herum</li> <li>c. innerhalb von 5 cm einer nicht vollständig geheilten Wunde</li> <li>d. innerhalb von 10 cm vor einem vermuteten Basalzellkarzinom (BCC), einem Plattenepithelkarzinom (SCC), oder einer anderen Neoplasie</li> </ol> </li> <li>2. Ausgewählte Läsionen des Behandlungsbereichs, die ein atypisches klinisches Erscheinungsbild hatten (wie z.B. hypertrophisches, hyperkeratotisches oder Hauthorn) oder hartnäckige Erkrankungen (welche zuvor nicht auf die AK-Behandlung ansprachen)</li> <li>3. Vorgeschichte von SCC, BCC, malignem Melanom oder anderen Neoplasien im ausgewählten Behandlungsbereich</li> <li>4. Vorgeschichte oder Hinweise auf andere Hauterkrankungen als die Studienindikation</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>im ausgewählten Behandlungsbereich (z.B. Ekzeme, instabile Schuppenflechte, Xeroderma pigmentosum „Mondschein-krankheit), welche die Ergebnisse der Auswertung beeinträchtigt hätten.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Verwendung von Ingenolmebutat und/oder Diclofenac-Hyaluronsäure in und innerhalb von 5 cm des ausgewählten Behandlungsbereichs in den letzten 12 Monate vor Visite 1.</li> <li>6. Verwendung von kosmetischen oder therapeutischen Produkten und Verfahren im Behandlungsbereich, welche die Ergebnisse der Auswertung beeinträchtigen könnten.</li> <li>7. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit oder Allergie gegen einen der Inhaltsstoffe von Ingenolmebutat Gel oder Diclofenac-Hyaluronsäure Gel</li> <li>8. Empfänger von Organtransplantationen</li> <li>9. Immungeschwächte Personen (z.B. Human Immunodeficiency Virus [HIV] -Patienten)</li> <li>10. Klinische Diagnose/Vorgeschichte oder Hinweise auf eine Erkrankung, welche nach Einschätzung des Prüfarztes den Teilnehmer einem unangemessenen Risiko oder einem signifikanten unerwünschten Ereignis aussetzt oder die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit im Verlauf der klinischen Prüfung beeinträchtigt.</li> <li>11. Vorhandensein eines akuten Sonnenbrandes innerhalb des gewählten Behandlungsbereichs.</li> <li>12. Aktueller Einschluss in oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen nach Studieneinschluss.</li> <li>13. Bisher randomisierte Teilnehmer in der Studie</li> <li>14. Weibliche Teilnehmer, die gestillt haben</li> <li>15. Personen, die durch Gerichtsbeschluss oder durch die Gemeinde institutionalisiert sind.</li> <li>16. Nach Ansicht des Prüfers war es unwahrscheinlich, dass der Teilnehmer den Anforderungen des Studienprotokolls folgen würde (wegen Alkoholismus, Drogenabhängigkeit oder psychotischer Zustand)</li> </ol> <p><u>Untersagte Therapien und/oder Medikationen innerhalb von 2 Wochen vor Visite 1/ Tag 1</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kosmetische oder therapeutische Verfahren (wie die Verwendung von flüssigem Stickstoff, chirurgischer Exzision, Kürettage, Dermabrasion, chemisches</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Peeling mit mittlerer oder größerer Tiefe, Laser-Resurfacing): innerhalb von 5 cm um die Behandlungsfläche</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Nutzung von topischen keratolytischen therapeutischen Produkten (z.B: alpha-, und beta-Hydroxysäuren, einschließlich Glykolsäuren, Milchsäuren und anderen Fruchtsäuren, Salicylsäuren, topische Retinoiden, Harnstoff oder leichten chemischen Peelings): innerhalb von 5 cm um die Behandlungsfläche</li> <li>3. Nutzung von topischen medizinischen Cremes, Salben, Lotionen, Gels, Schäumen oder Spray, einschließlich topische Steroide und topisches Methotrexat: innerhalb von 5 cm um die Behandlungsfläche; künstliche Bräunungsanwendungen: innerhalb von 5 cm um die Behandlungsfläche (nicht-medizinische/nicht-irritierende Lotionen/ Cremes/Sonnenschutz waren nicht untersagt)</li> </ol> <p><u>Untersagte Therapien und/oder Medikationen innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1/ Tag 1</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Behandlung mit immunmodulatorischen (z.B. Azathioprine), zytotoxischen (z.B. Cyclophosphamid, Vinblastin, Chlorambucil, Methotrexat, Podophyllin, Camptothecin) Medikamenten oder Interferon/Interferon Induktoren</li> <li>2. Die Behandlung mit systemischen Medikamenten, die das Immunsystem unterdrücken (z.B. Ciclosporin, Prednison). Anmerkung: Inhalierte, nasale, intraartikuläre, ophthalmische und intraaurikuläre Kortikosteroide sind erlaubt.</li> <li>3. Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU), Imiquimod, Ingenolmebutat, topisch Diclofenac-Hyaluronsäure</li> <li>4. Behandlung/Therapie mit ultraviolettem Licht A (UVA) oder ultraviolettem Licht B (UVB).</li> </ol>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	33 Studien-Zentren in Deutschland, Großbritannien und Spanien
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: Arzneimittel: Ingenolmebutat Gel, 0,015% Ingenolmebutat Gel 0,015%, einmal täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen für den ersten Behandlungszyklus. Nach 8 Wochen nach Behandlungsbeginn erhalten Probanden, die unter persistierenden AKs oder neu auftauchenden AKs im Behandlungsbereich leiden, eine weitere Behandlung mit Ingenolmebutat Gel 0,015%, täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Arm 2: Arzneimittel: Diclofenac-Hyaluronsäure Gel 3% (0,5 Gramm), zweimal täglich für 90 Tage.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Vergleich der Vollständigen Abheilung definiert als vollständige Zurückbildung aller AKs in der Behandlungsfläche; zu Woche 8 für Ingenolmebutat Gel 0,015% und zu Woche 17 für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel 3%</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der Vollständigen Abheilung definiert als vollständiges Zurückbildung aller AKs in der Behandlungsfläche zu Woche 17 für den Diclofenac-Hyaluronsäure Gel-Behandlungsarm und <ul style="list-style-type: none"> <li>- zu Woche 8 für Teilnehmer mit einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus und zu Woche 17 für Teilnehmer mit zwei Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklen;</li> <li>- zu Woche 17 für den Ingenolmebutat Gel-Behandlungsarm;</li> <li>- zu Woche 17 für Teilnehmer mit einem Ingenolmebutat Gel-Behandlungszyklus. Teilnehmer, die zwei Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklen benötigten, wurden als nicht vollständig abgeheilt gewertet.</li> </ul> </li> <li>• Vergleich der Prozentualen Veränderung der Anzahl nicht-HK/HT AK Läsionen definiert als vollständiges Zurückbildung aller AKs in der Behandlungsfläche zu Woche 17 für den Diclofenac-Hyaluronsäure Gel-Behandlungsarm und <ul style="list-style-type: none"> <li>- zu Woche 8 für den Ingenolmebutat Gel-Behandlungsarm;</li> <li>- zu Woche 8 für Teilnehmer mit einem Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklus und zu Woche 17 für Teilnehmer mit zwei Ingenolmebutat Gel Behandlungszyklen;</li> <li>- zu Woche 17 für den Ingenolmebutat Gel-Behandlungsarm.</li> </ul> </li> </ul> <p>Prozentualen Veränderung der Anzahl nicht-HK/HT AK Läsionen zu Woche 17 für Teilnehmer mit einem Behandlungszyklus und zu Woche 8 für Teilnehmer mit zwei Behandlungszyklen (nicht berichtet, vgl. Item 3b).</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	Behandlungsarm Ingenolmebutat Gel: n = 255

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsarm Diclofenac-Hyaluronsäure Gel: n= 247
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt wurden 500 Testpersonen in die Studie aufgenommen und im Verhältnis 1:1 zu den beiden Behandlungsgruppen randomisiert.  Rationale: Bei dieser Stichprobengröße hat ein zweiseitiger Pearson Chi-Quadrat-Test 80 % Power, um einen Unterschied in Abheilungsraten von 42 % für Ingenolmebutat und 30% für Diclofenac-Hyaluronsäure mit einem Signifikanzniveau von 5 % zu detektieren.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Teilnehmer konnten sich aus einem der folgenden Gründe zurückziehen bzw. die Teilnahme an der Studie abbrechen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unzulässige unerwünschte Ereignisse: jedes unerwünschte Ereignis, welches der Prüfer oder die betroffene Person für inakzeptabel hielt.</li> <li>2. Ausschlusskriterien: Jedes Ausschlusskriterium, das während der Teilnahme an der Studie auftritt oder sichtbar wird</li> <li>3. Freiwilliges Ausscheiden: Teilnehmer konnten zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen die Studienteilnahme abbrechen</li> </ol> <p>Andere Gründe: andere Gründe als die oben genannten, die den Studienabbruch eines Teilnehmers veranlassen sollten spezifiziert werden</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Probanden, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden am ersten Tag randomisiert (Visite 1), um eine Behandlung mit Ingenolmebutat Gel 0,015% oder Diclofenac-Hyaluronsäure Gel 3% zu erhalten. Die Behandlungszuordnung wurde mit einer computergenerierten Randomisierung 1:1 geplant und nach Zentrum und Behandlungsbereich stratifiziert (Gesicht oder Kopfhaut). Die Zuweisung der Behandlungsgruppe erfolgte computergeneriert über ein Interactive Web Response System (IWRS), welches jedem Probanden eine einzigartige Nummer für sein Studien-Medikationskit zuordnete. Die eindeutige Kit-Nummer, die jeder Proband zugewiesen bekam, wurde im CRF aufgezeichnet.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Zentrum und anatomischem Behandlungsbereich des Patienten (Gesicht oder Kopfhaut).
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Randomisierung erfolgte computergeneriert über ein Interactive Web Response System (IWRS).

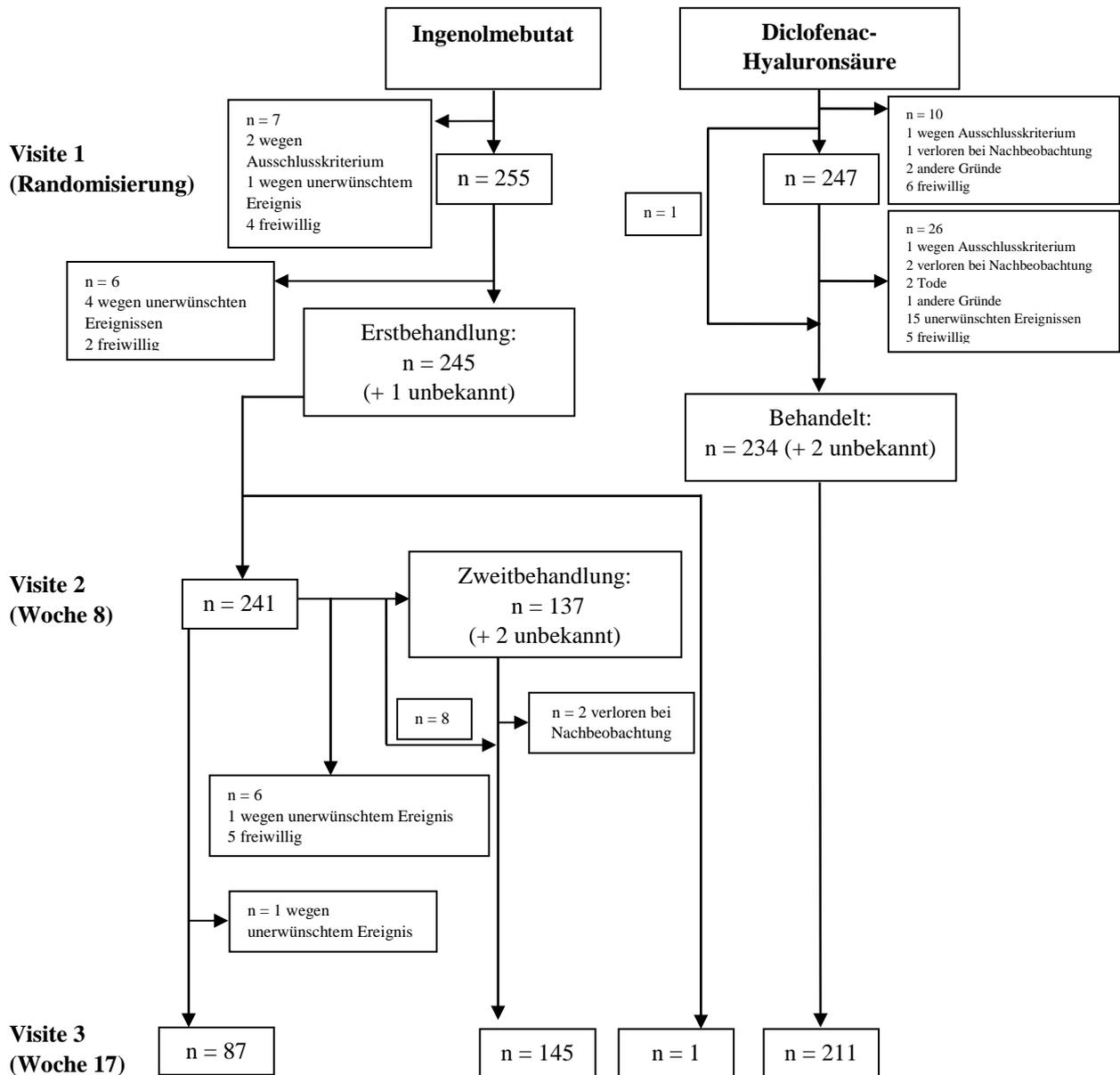
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Während der klinischen Prüfung wurden die Randomisierungsdateien in einem gesicherten Bereich bei DSG (IWRS Anbieter) bis zu Datenbank-Lock aufbewahrt, der für Mitarbeiter, die in der Durchführung und Verwaltung der klinischen Studie zuständig waren, nicht zugänglich war.</p> <p>Der Prüfarzt führte eine Liste aller eingeschriebenen Studienteilnehmer, einschließlich der Identität jedes einzelnen Studienteilnehmers, der Datum des Studieneinschlusses und der entsprechenden CRF-Buchnummer, so dass jeder Studienteilnehmer identifiziert werden konnte, wenn dies aus irgendeinem Grund erforderlich war.</p> <p>Die Liste wurde vom Prüfarzt geführt und durfte nicht an LEO Pharma A/S weiter gereicht oder kopiert werden.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuweisung der Behandlungsgruppe erfolgte über ein IWRS-System, welches eine einzigartige Nummer des Studien-Medikationskits für jeden Teilnehmer generierte.
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?	<p>a) Patienten waren nicht verblindet</p> <p>b) Diejenigen, die die Behandlung durchführten waren nicht verblindet</p> <p>c) Prüfarzt war bei der Bewertung der AK verblindet. Hierzu wurde während der Bewertung der Behandlungsfläche der Kopf des Teilnehmers mithilfe von Vorhängen verborgen, sodass der Prüfarzt keinen Rückschluss auf dessen Identität ziehen konnte.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Die vollständige Abheilung für Ingenolmebutat (Woche 8) und Diclofenac-Hyaluronsäure (Woche 17) wird mittels eines logistischen Regressionsmodells mit den Faktoren Behandlung und anatomische Lage als fixe Effekte und Anwendungsbereich als zufälliger Effekt analysiert werden. Die Odds Ratio der vollständigen Abheilung (Ingenolmebutat vs. Diclofenac-Hyaluronsäure) wurde zusammen mit einem 95%-Konfidenzintervall geschätzt. Die Patienten gelten als nicht vollständig abgeheilt, wenn die Beurteilung der Anzahl der AK Läsionen nicht durchgeführt wurde oder aus anderen Gründen fehlt.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgte nach der für den primären Endpunkt beschriebenen Methode.</p> <p><b>Andere Endpunkte</b> Die Veränderung der Anzahl an AK Läsionen zu Woche 8 für Ingenolmebutat Gel 0,015% und Woche 17 für Diclofenac-Hyaluronsäure Gel 3% wurde durch negative binomiale Regression analysiert, mit dem Logarithmus der AK Läsionen Anzahl zu Baseline als Offset, der Behandlungsgruppe und anatomischer Lage als fixe Effekte, sowie Anwendungsbereich als zufälliger Effekt. Das Verhältnis der Raten zwischen Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure wurde zusammen mit ein 95% Konfidenzintervall dargestellt. Die Analyse der verbleibenden Endpunkte, die sich auf die Verringerung der AK-Anzahl beziehen, erfolgte nach der oben beschriebenen Methode.</p> <p>Fehlende Werte wurden durch die BLOCF (baseline observations carried forward) Methode imputiert. Sensitivitätsanalysen wurden mittels beobachtete Fälle und mittels der LOCF (last observation carried forward) Methode durchgeführt.</p> <p>Alle Effektivitätsanalysen wurden unter anderem auf Basis des <b>Full Analysis Set (FAS)</b>, das alle Patienten einschloss, die randomisiert wurden, und des <b>Per Protokoll Analysis Set (PPS)</b>, das alle Patienten einschloss, die die Studie ohne größere Protokollabweichungen abschlossen, durchgeführt. Die Sicherheitsanalyse wurde auf Grundlage des <b>Safety Analysis Set (SA)</b> durchgeführt, dass alle Patienten einschloss, die entweder keine Behandlung erhielten oder für die post-Baseline keine Sicherheitsparameter erhoben wurden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden nach Land und Behandlungsdauer durchgeführt
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. CSR p. 693
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a.) <u>Randomisierte Patienten</u> Ingenolmebutat: n = 255 Diclofenac-Hyaluronsäure: n = 247 b) <u>Patienten, die Behandlung erhielten</u> Ingenolmebutat:

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	- Erstbehandlung: n = 245 (+ 1 unbekannt) - Zweitbehandlung: n = 137 (+ 2 unbekannt) Diclofenac-Hyaluronsäure: - n = 234 (+2 unbekannt) behandelt c) <u>In der Analyse der primären Endpunktes berücksichtigt</u> Ingenolmebutat – Full Analysis Set: n = 255 Diclofenac-Hyaluronsäure – Full Analysis Set: n = 247
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Ingenolmebutat:</b> <b>Visite 1:</b> - 2 Patienten aufgrund von Auftauchen von Ausschlusskriterien - 1 Patient wegen unerwünschtem Ereignisse - 4 Patienten aus freiwilligen Gründen <b>Erstbehandlung:</b> - 4 Patienten wegen unerwünschten Ereignissen - 2 Patienten aus freiwilligen Gründen <b>Visite 2:</b> - 2 Patienten wegen unerwünschten Ereignissen - 5 Patienten aus freiwilligen Gründen <b>Zweitbehandlung:</b> - 2 Patienten konnten nicht nachbeobachtet werden  <b>Diclofenac-Hyaluronsäure:</b> <b>Visite 1:</b> - 1 Patient aufgrund von Auftauchen von Ausschlusskriterien - 1 Patient konnten nicht nachbeobachtet werden - 2 Patienten wegen sonstigen Gründen - 6 Patienten aus freiwilligen Gründen <b>Behandlung</b> - 1 Patient aufgrund von Auftauchen von Ausschlusskriterien - 2 Patienten konnten nicht nachbeobachtet werden - 2 Patienten verstorben - 1 Patient wegen sonstigen Gründen - 15 Patienten wegen unerwünschten Ereignissen - 5 Patienten aus freiwilligen Gründen
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	21.04.2015 bis 10.06.2016
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Wie geplant beendet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte 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:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. 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 sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. 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.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*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.*

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LP0041-1120

**Studie: LP0041-1120**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
LP0041-1120 Studienbericht	CSR

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie LP0041-1120 ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie. (CSR)

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

CSR

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

CSR

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelte sich um eine open-label Studie. (CSR)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelte sich um eine open-label Studie. (CSR)

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes Partielle Abheilung wurde nicht im Statistical Analysis Plan vordefiniert. (CSR)

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

CSR

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie LP0041-1120 ist eine multizentrische, randomisierte, open-label, aktiv-kontrollierte Studie mit parallelen Gruppen. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patienten und behandelnde Personen waren bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet. Die Analyse des Endpunktes Partielle Abheilung wurde nicht im Statistical Analysis Plan vordefiniert. Es gab keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene als gering eingestuft.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Tödliche Unerwünschte Ereignisse

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LP0041-1120 war eine open-label Studie. Endpunkterheber waren bezüglich der Erhebung Tödlicher Unerwünschter Ereignisse bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet. Aufgrund der Objektivität dieses Endpunktes ist eine Verzerrung jedoch nicht wahrscheinlich. (CSR)

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

CSR

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

CSR

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

CSR

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Endpunkterheber waren bei der Bewertung Unerwünschter Ereignisse bezüglich Gruppeneinteilung nicht verblindet. Aufgrund der Objektivität dieses Endpunktes ist eine Verzerrung jedoch nicht wahrscheinlich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt Tödliche Unerwünschte Ereignisse wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es zeigten sich keine endpunktspezifischen sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Tödliche Unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Vollständige Abheilung**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Endpunkterheber waren bei der Bewertung der AK-Läsionen bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. (CSR)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

CSR

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

CSR

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

CSR

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Endpunkterheber waren bei der Bewertung der AK-Läsionen bezüglich der Gruppeneinteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt Vollständige Abheilung wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es zeigten sich keine endpunktspezifischen sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Vollständige Abheilung als niedrig eingestuft.

---

---

**Endpunkt: Partielle Abheilung****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Endpunkterheber waren bei der Bewertung der AK-Läsionen bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. (CSR)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

CSR

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Partielle Abheilung wurde zusätzlich zu den im Statistical Analysis Plan beschriebenen Analysen durchgeführt. (CSR)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Endpunkterheber waren bei der Bewertung der AK-Läsionen bezüglich der Gruppeneinteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt Partielle Abheilung wurde zusätzlich zu den im Statistical Analysis Plan beschriebenen Analysen durchgeführt. Es zeigten sich keine endpunktspezifischen sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Partielle Abheilung als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Prozentuale Veränderung in der Anzahl der Läsionen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Endpunkterheber waren bei der Bewertung der AK-Läsionen bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. (CSR)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

CSR

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

CSR

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

CSR

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Endpunkterheber waren bei der Bewertung der AK-Läsionen bezüglich der Gruppeneinteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt Prozentuale Veränderung in der Anzahl der Läsionen wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es zeigten sich keine endpunktspezifischen sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Prozentuale Veränderung in der Anzahl der Läsionen als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LP0041-1120 war eine open-label Studie. Endpunkterheber waren bezüglich der Erhebung Unerwünschter Ereignisse bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet. (CSR)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

CSR

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

CSR

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

CSR

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Endpunkterheber waren bei der Bewertung Unerwünschter Ereignisse bezüglich Gruppeneinteilung nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es zeigten sich keine endpunktspezifischen sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

---

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte 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 Anzeichen 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:

---

---

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 Anzeichen 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 behandelnden Personen****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:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. 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 behandelnden Personen 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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung 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 dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

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:

##### 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.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene 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: \_\_\_\_\_

#### 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:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen 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 Patientenzahlen 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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*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.

Begründung für die Einstufung:

---

---